

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

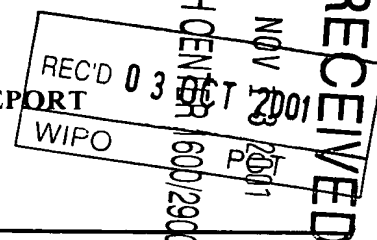
09.1623708

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)



14

Applicant's or agent's file reference A2127-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/SE00/01252	International filing date (day/month/year) 15.06.2000	Priority date (day/month/year) 16.06.1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/08, C07D 471/20, A61K 31/435		
Applicant AstraZeneca AB et al		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 12.12.2000	Date of completion of this report 13.09.2001
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket S-171 055 S-111 41 STOCKHOLM Facsimile No. 08-667 72 88	Authorized officer Fernando Farieta/BS Telephone No. 08-782 25 00

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE00/01252

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement) under article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheet/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2 (c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/SE00/01252

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 19

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 19

relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See PCT Rule 67.1.(iv).: Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



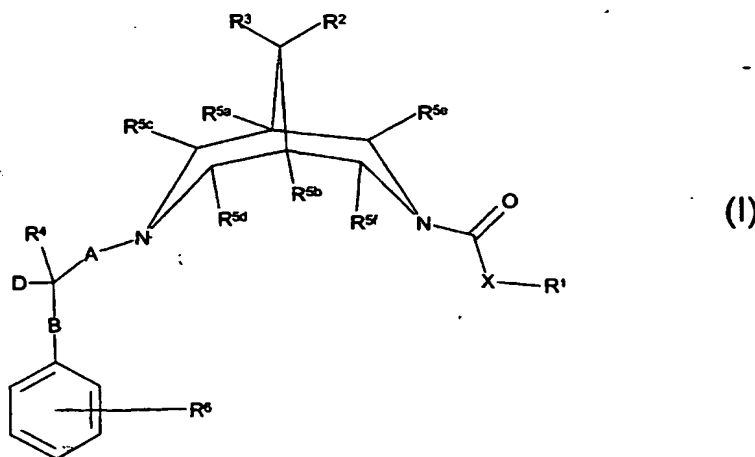
(43) International Publication Date
21 December 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/76998 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 471/08, 471/20, A61K 31/435
- (21) International Application Number: PCT/SE00/01252
- (22) International Filing Date: 15 June 2000 (15.06.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
9902269-1 16 June 1999 (16.06.1999) SE
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BJÖRSNE, Magnus [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). FRANTSI, Marianne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). HOFFMANN, Kurt-Jürgen [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). OHLSSON, Bengt [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
- (74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, Patents, S-151 85 Södertälje (SE).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— With international search report.
— With amended claims.
- Date of publication of the amended claims: 8 March 2001
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW BISPIDINE COMPOUNDS USEFUL IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS



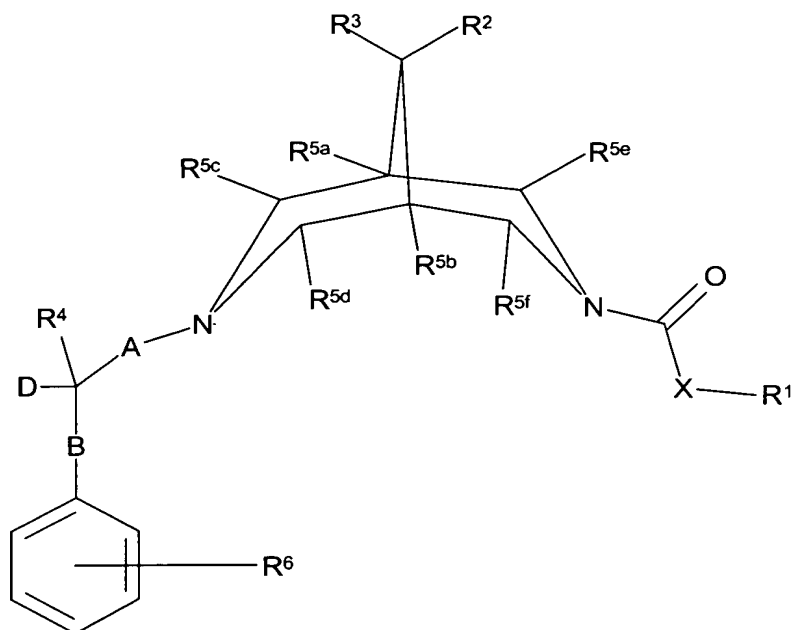
(57) Abstract: There is provided compounds of formula (I), wherein R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R⁶, X, A, B and D have meanings given in the description, which are useful in the prophylaxis and in the treatment of arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias.

WO 00/76998 A1

Replaced
By
Article
+9

Claims

1. A compound of formula I,



5

wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl, $-(CH_2)_a$ -aryl, or $-(CH_2)_a$ -Het¹ (all of which are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

10

a represents 0, 1, 2, 3, or 4;

Het¹ represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

15

X represents O or S;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-3} alkyl;

R^2 and R^3 independently represent H, C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated with one or more nitro or cyano groups), OR^7 , $N(R^{7a})R^{7b}$, $OC(O)R^8$ or together form $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$;

R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl or $-(CH_2)_b$ -aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

R^{7a} and R^{7b} independently represent H or C_{1-6} alkyl;
b represents 0, 1, 2, 3 or 4;

R^4 represents H or C_{1-6} alkyl;

D represents H, C_{1-4} alkyl, $-OR^9$, or $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

R^9 represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{12}$, $-(CH_2)_d$ -aryl or $-(CH_2)_d$ -Het² (which latter three groups are optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{14}$ and/or $-N(H)S(O)_eR^{15}$);

R^{10} represents H, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_f$ -aryl, $-C(NH)NH_2$, $-S(O)_2R^{15a}$, $-[C(O)]_gN(R^{16})(R^{17})$, $-C(O)R^{18}$ or $-C(O)OR^{19}$;
e represents 0, 1 or 2;

g represent 1 or 2;

R^{11} represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{20}$ or $-(CH_2)_h$ -aryl (which latter group is optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from $-OH$, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} and R^{20} independently represent H, C_{1-6} alkyl, Het³ or $-(CH_2)_j$ -aryl (which latter three groups are optionally

substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C₁₋₆ alkyl and/or C₁₋₆ alkoxy);

R¹⁵ and R^{15a} independently represent C₁₋₆ alkyl, aryl or -(CH₂)_k-aryl (all of which are all optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents chosen from halo, nitro, C₁₋₆ alkyl and/or C₁₋₆ alkoxy);

c, d, f, h, j and k independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

Het² and Het³ independently represent five to ten-membered heterocyclic rings containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

R⁶ represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by N(H)C(O)OR^{20a}), C₁₋₆ alkoxy, -C(O)N(H)R²¹, -NHC(O)N(H)R²², -N(H)S(O)₂R²³ and/or -OS(O)₂R²⁴;

R²¹ and R²² independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

R^{20a}, R²³ and R²⁴ independently represent C₁₋₆ alkyl;

20

A represents a single bond, C₁₋₆ alkylene, -N(R²⁵)(CH₂)_m-, -O(CH₂)_m- or -(CH₂)_mC(H)(OR²⁵)(CH₂)_n- (in which latter three groups, the -(CH₂)_m- group is attached to the bispidine nitrogen atom and which latter four groups are optionally substituted by one or more -OH groups);

25 B represents a single bond, C₁₋₄ alkylene, -(CH₂)_pN(R²⁶)-, -(CH₂)_pS(O)_q-, -(CH₂)_pO- (in which three latter groups, the -(CH₂)_p- group is attached to the carbon atom bearing D and R⁴), -C(O)N(R²⁶)- (in which latter group, the -C(O)- group is attached to the carbon atom bearing D and R⁴),

$-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ or $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ (in which latter two groups, the $N(R^{26})$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4);

m, n and p independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

q represents 0, 1 or 2;

5 R^{25} represents H, C_{1-6} alkyl or $C(O)R^{27}$;

R^{26} represents H or C_{1-6} alkyl;

R^{27} represents H, C_{1-6} alkyl, Het^4 or $-(CH_2)_r$ -aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

Het^4 represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

r represents 0, 1, 2, 3 or 4;

15

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

provided that:

(a) R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} do not all simultaneously represent H;

20 (b) R^{5a} and R^{5b} do not represent C_{1-3} alkyl when R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} all represent H; and

(c) when D represents -OH or $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ in which c represents 0, then:-

(i) A does not represent $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ or

25 $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (in which n is 0); and/or

(ii) p does not represent 0 when B represents $-(CH_2)_pN(R^{26})-$,

$-(CH_2)_pS(O)_q-$ or $-(CH_2)_pO-$.

5860 09/623705

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



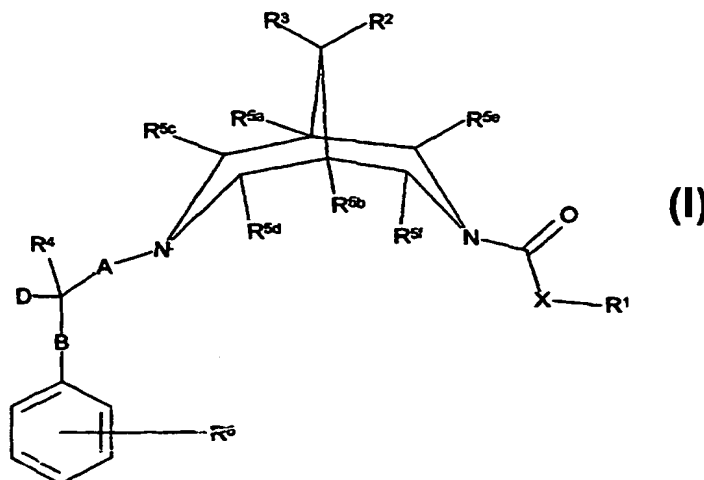
(43) International Publication Date
21 December 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) International Publication Number
WO 00/76998 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 471/08, 471/20, A61K 31/435
- (74) Agent: ASTRAZENECA AB; Global Intellectual Property, Patents, S-151 85 Södertälje (SE).
- (21) International Application Number: PCT/SE00/01252
- (22) International Filing Date: 15 June 2000 (15.06.2000)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
9902269-1 16 June 1999 (16.06.1999) SE
- (71) Applicant (for all designated States except US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BJÖRSNE, Magnus [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). FRANTSL, Marianne [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). HOFFMANN, Kurt-Jürgen [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). OHLSSON, Bengt [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
- With international search report.
 - Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments.
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NEW BISPIDINE COMPOUNDS USEFUL IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS



(57) Abstract: There is provided compounds of formula (I), wherein R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R⁶, X, A, B and D have meanings given in the description, which are useful in the prophylaxis and in the treatment of arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias.

WO 00/76998 A1

NEW BISPIDINE COMPOUNDS USEFUL IN THE TREATMENT OF CARDIAC ARRHYTHMIAS

Field of the Invention

5

This invention relates to novel pharmaceutically useful compounds, in particular compounds which are useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

10 Background and Prior Art

Cardiac arrhythmias may be defined as abnormalities in the rate, regularity, or site of origin of the cardiac impulse or as disturbances in conduction which causes an abnormal sequence of activation. Arrhythmias may be
15 classified clinically by means of the presumed site of origin (i.e. as supraventricular, including atrial and atrioventricular, arrhythmias and ventricular arrhythmias) and/or by means of rate (i.e. bradyarrhythmias (slow) and tachyarrhythmias (fast)).

20 In the treatment of cardiac arrhythmias, the negative outcome in clinical trials (see, for example, the outcome of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) reported in New England Journal of Medicine, 321, 406 (1989)) with "traditional" antiarrhythmic drugs, which act primarily by slowing the conduction velocity (class I antiarrhythmic drugs), has prompted
25 drug development towards compounds which selectively delay cardiac repolarization, thus prolonging the QT interval. Class III antiarrhythmic drugs may be defined as drugs which prolong the trans-membrane action potential duration (which can be caused by a block of outward K^+ currents

or from an increase of inward ion currents) and refractoriness, without affecting cardiac conduction.

One of the key disadvantages of hitherto known drugs which act by delaying repolarization (class III or otherwise) is that they all are known to exhibit a unique form of proarrhythmia known as *torsades de pointes* (turning of points), which may, on occasion be fatal. From the point of view of safety, the minimisation of this phenomenon (which has also been shown to be exhibited as a result of administration of non-cardiac drugs such as phenothiazines, tricyclic antidepressants, antihistamines and antibiotics) is a key problem to be solved in the provision of effective antiarrhythmic drugs.

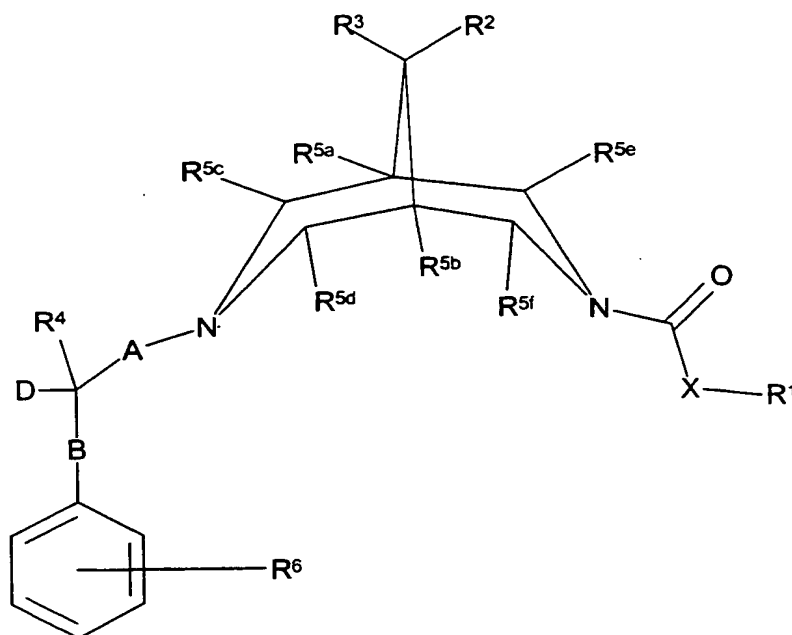
Antiarrhythmic drugs based on bispindines (3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanes), are known from *inter alia* international patent application WO 91/07405, European patent applications 306 871, 308 843 and 655 228 and US patents 3,962,449, 4,556,662, 4,550,112, 4,459,301 and 5,468,858, as well as journal articles including *inter alia* J. Med. Chem. **39**, 2559, (1996), Pharmacol. Res., **24**, 149 (1991), Circulation, **90**, 2032 (1994) and Anal. Sci. **9**, 429, (1993). Known bispidine-based antiarrhythmic compounds include bisaramil (3-methyl-7-ethyl-9 α ,4'-(Cl-benzoyloxy)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), tedisamil (3',7'-bis(cyclopropylmethyl)spiro-(cyclopentane-1,9')-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), SAZ-VII-22 (3-(4-chlorobenzoyl)-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), SAZ-VII-23 (3-benzoyl-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), GLG-V-13 (3-[4-(1H-imidazol-1-yl)benzoyl]-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane), KMC-IV-84 (7-[4'-(1H-imidazolo-1-yl)benzenesulfonyl]-3-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane dihydroperchlorate and ambasilide (3-(4-aminobenzoyl)-7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane).

We have surprisingly found that a novel group of bispidine-based compounds exhibit electrophysiological activity, preferably class III electrophysiological activity, and are therefore expected to be useful in the treatment of cardiac arrhythmias.

5

Disclosure of the Invention

According to the invention there is provided compounds of formula I,



10 wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl, $-(CH_2)_a$ -aryl, or $-(CH_2)_a$ -Het¹ (all of which are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

a represents 0, 1, 2, 3, or 4;

Het¹ represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

X represents O or S;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-3} alkyl;

5

R^2 and R^3 independently represent H, C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated with one or more nitro or cyano groups), OR^7 , $N(R^{7a})R^{7b}$, $OC(O)R^8$ or together form $-O-(CH_2)_2-O-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$ or $-(CH_2)_5-$;

10 R^7 and R^8 independently represent H, C_{1-6} alkyl or $-(CH_2)_b$ -aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

R^{7a} and R^{7b} independently represent H or C_{1-6} alkyl;

15 b represents 0, 1, 2, 3 or 4;

R^4 represents H or C_{1-6} alkyl;

D represents H, C_{1-4} alkyl, $-OR^9$, or $-(CH_2)_cN(R^{10})(R^{11})$;

20 R^9 represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{12}$, $-(CH_2)_d$ -aryl or $-(CH_2)_d$ -Het² (which latter three groups are optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{14}$ and/or $-N(H)S(O)_eR^{15}$);

R^{10} represents H, C_{1-6} alkyl, $-(CH_2)_f$ -aryl, $-C(NH)NH_2$,
25 $-S(O)_2R^{15a}$, $-[C(O)]_gN(R^{16})(R^{17})$, $-C(O)R^{18}$ or $-C(O)OR^{19}$;

e represents 0, 1 or 2;

g represent 1 or 2;

R^{11} represents H, C_{1-6} alkyl, $-C(O)R^{20}$ or $-(CH_2)_h$ -aryl (which latter group is optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more

substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C₁₋₆ alkyl and/or C₁₋₆ alkoxy);

R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ and R²⁰ independently represent H, C₁₋₆ alkyl, Het³ or -(CH₂)_j-aryl (which latter three groups are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C₁₋₆ alkyl and/or C₁₋₆ alkoxy);

R¹⁵ and R^{15a} independently represent C₁₋₆ alkyl, aryl or -(CH₂)_k-aryl (all of which are all optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents chosen from halo, nitro, C₁₋₆ alkyl and/or C₁₋₆ alkoxy);

c, d, f, h, j and k independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

Het² and Het³ independently represent five to ten-membered heterocyclic rings containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

R⁶ represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by N(H)C(O)OR^{20a}), C₁₋₆ alkoxy, -C(O)N(H)R²¹, -NHC(O)N(H)R²², -N(H)S(O)₂R²³ and/or -OS(O)₂R²⁴;

R²¹ and R²² independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

R^{20a}, R²³ and R²⁴ independently represent C₁₋₆ alkyl;

A represents a single bond, C₁₋₆ alkylene, -N(R²⁵)(CH₂)_m-, -O(CH₂)_m- or -(CH₂)_mC(H)(OR²⁵)(CH₂)_n- (in which latter three groups, the -(CH₂)_m- group is attached to the bispidine nitrogen atom and which latter four groups are optionally substituted by one or more -OH groups);

B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_pN(R^{26})-$, $-(CH_2)_pS(O)_q-$, $-(CH_2)_pO-$ (in which three latter groups, the $-(CH_2)_p-$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4), $-C(O)N(R^{26})-$ (in which latter group, the $-C(O)-$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4),
 5 $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ or $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ (in which latter two groups, the $N(R^{26})$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4);

m, n and p independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

q represents 0, 1 or 2;

R^{25} represents H, C_{1-6} alkyl or $C(O)R^{27}$;

10 R^{26} represents H or C_{1-6} alkyl;

R^{27} represents H, C_{1-6} alkyl, Het^4 or $-(CH_2)_r$ -aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl and/or C_{1-6} alkoxy);

15 Het^4 represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

r represents 0, 1, 2, 3 or 4;

20 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

provided that:

(a) R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} do not all simultaneously represent H;

(b) R^{5a} and R^{5b} do not represent C_{1-3} alkyl when R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} all

25 represent H; and

(c) when D represents -OH or $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ in which c represents 0, then:-

(i) A does not represent $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ or

$-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (in which n is 0); and/or

(ii) p does not represent 0 when B represents $-(CH_2)_pN(R^{26})-$,
 $-(CH_2)_pS(O)_q-$ or $-(CH_2)_pO-$,

5 which compounds are referred to hereinafter as "the compounds of the invention".

Aryl groups that may be mentioned include C_{6-10} aryl groups, such as phenyl, naphthyl and the like. Oxyaryl groups that may be mentioned include C_{6-10} oxyaryl groups, such as oxyphenyl (phenoxy), oxynaphthyl
10 (naphthoxy) and the like. When substituted, aryl and aryloxy groups are preferably substituted by between one and three substituents.

Het¹, Het², Het³ and Het⁴ groups that may be mentioned include those containing 1 to 4 heteroatoms (selected from the group oxygen, nitrogen
15 and/or sulfur) and in which the total number of atoms in the ring system is between five and ten. Het (Het¹, Het², Het³ and Het⁴) groups may be wholly/partly aromatic in character and may be bicyclic. Heterocyclic groups that may be mentioned include morpholinyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, cinnolinyl, quinazolinyl, phthalazinyl, purinyl, benzimidazolyl,
20 pyrimidinyl, piperazinyl, pyrazinyl, piperidinyl, pyridinyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolidinonyl, triazolyl, imidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, dioxanyl, benzodioxanyl, benzodioxolyl, benzodioxepanyl, benzomorpholinyl, indolyl, pyrazolyl, pyrrolyl, benzothiophenyl, thiophenyl, chromanyl, thiochromanyl, benzofuranyl, pyranyl,
25 tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, furanyl and the like. Substituents on Het (Het¹, Het², Het³ and Het⁴) groups may, where appropriate, be located on any atom in the ring system including a heteroatom. The point of attachment of Het (Het¹, Het², Het³ and Het⁴) groups may be *via* any atom in the ring system including (where appropriate) a heteroatom. Het (Het¹,

Het², Het³ and Het⁴) groups may optionally be in the N- or S-oxidised form.

Pharmaceutically acceptable derivatives include salts and solvates. Salts which may be mentioned include acid addition salts. Pharmaceutically acceptable derivatives also include C₁₋₄ alkyl quaternary ammonium salts and N-oxides, provided that, when a N-oxide is present:

- (a) no Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴) groups contain an unoxidised S-atom;
- (b) X does not represent S;
- 10 (c) q does not represent 0, when B represents -(CH₂)_pS(O)_q-; and/or
- (d) e does not represent 0, when R⁹ is substituted by N(H)S(O)_eR¹⁵.

The compounds of the invention may exhibit tautomerism. All tautomeric forms and mixtures thereof are included within the scope of the invention.

15

The compounds of the invention may also contain one or more asymmetric carbon atoms and may therefore exhibit optical and/or diastereoisomerism. Diastereoisomers may be separated using conventional techniques, e.g. chromatography or fractional crystallisation. The various stereoisomers may be isolated by separation of a racemic or other mixture of the compounds using conventional, e.g. fractional crystallisation or HPLC, techniques. Alternatively the desired optical isomers may be made by reaction of the appropriate optically active starting materials under conditions which will not cause racemisation or epimerisation, or by derivatisation, for example with a homochiral acid followed by separation of the diastereomeric esters by conventional means (e.g. HPLC, chromatography over silica). All stereoisomers are included within the scope of the invention.

25

- Alkyl groups that R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , R^7 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{20a} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} and D may represent, and with which R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{27} may be substituted; and alkoxy groups that R^6 may represent, and with which R^1 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} and R^{27} may be substituted, may be linear or, when there is a sufficient number (i.e. three) of carbon atoms, be branched and/or cyclic. Further, when there is a sufficient number (i.e. four) of carbon atoms, such alkyl and alkoxy groups may also be part cyclic/acyclic. Such alkyl and alkoxy groups may also be saturated or, when there is a sufficient number (i.e. two) of carbon atoms, be unsaturated and/or interrupted by oxygen and/or substituted by one or more fluoro groups.
- Alkylene groups that A and B may represent, and $-(CH_2)-$ containing groups that R^1 , R^2 and R^3 (together), R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{15a} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{27} , A, B and D may include, may be linear or, when there is a sufficient number (i.e. two) of carbon atoms, be branched. Such alkylene groups and $-(CH_2)-$ containing chains may also be saturated or, when there is a sufficient number (i.e. two) of carbon atoms, be unsaturated and/or interrupted by oxygen.

As used herein, the term "halo" includes fluoro, chloro, bromo or iodo.

- Abbreviations are listed at the end of this specification.

According to a further aspect of the invention there is provided compounds of formula I as hereinbefore defined, but with the further provisos that:

- (a) when A represents $-N(R^{25})(CH_2)_m-$ or $-O(CH_2)_m-$, then m does not represent 0 or 1; and
- (b) when D represents $-OH$ or $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ in which c represents 0, then B does not represent $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ or $-N(R^{26})(CH_2)_p-$.

5

Preferred compounds of the invention include those in which:

R^1 represents optionally substituted $-(CH_2)_a$ -phenyl in which a is 0, 1, 2 or 3, or, preferably, optionally substituted, optionally unsaturated, linear, branched or cyclic, C_{1-8} alkyl (which latter group may also be interrupted by an oxygen atom);

10

R^2 represents H;

R^3 represents H;

R^4 represents H or C_{1-3} alkyl;

R^{5a} and R^{5b} either both represent H or both represent methyl;

15 R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-2} alkyl;

R^6 represents one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally terminated by a $N(H)C(O)OR^{20a}$ group (in which R^{20a} represents C_{1-5} alkyl)), cyano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{21}$ and/or $-N(H)S(O)_2R^{23}$;

20

X represents O;

A represents a single bond or linear, or branched, C_{1-4} alkylene (which group is also optionally interrupted by O);

B represents a single bond, C_{1-4} alkylene, $-(CH_2)_pO-$ or $-(CH_2)_pN(R^{26})-$ (in which latter two cases p is 1, 2 or 3);

25 D represents H, OR^9 (in which R^9 represents H, C_{1-3} alkyl or optionally substituted phenyl) or $N(H)R^{10}$ (in which R^{10} represents H or C_{1-4} alkyl);

when the bispidine nitrogen bearing A optionally bears a C_{1-4} alkyl group, thus forming a quaternary ammonium salt, the alkyl group is a methyl group.

More preferred compounds of the invention include those in which:

R¹ represents linear or branched C₂₋₆ alkyl;

R⁴ represents H;

R^{5a} and R^{5b} both represent H;

5 R⁶ represents cyano, preferably in the *para* position relative to B;

A represents C₁₋₄ alkylene;

B represents a single bond or -(CH₂)_pO- (in which p is 1 or 2);

D represents H, OH, NH₂ or phenoxy (optionally substituted on the phenyl ring by one or more C₁₋₃ alkoxy groups).

10

Preferred compounds of the invention include the compounds of Examples described hereinafter.

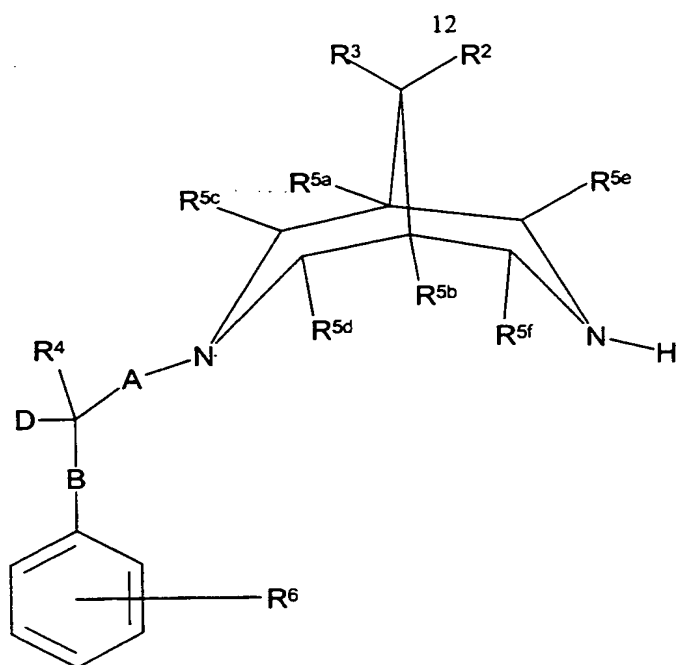
Preparation

15

According to the invention there is also provided a process for the preparation of compounds of formula I which comprises:

(a) reaction of a compound of formula II,

20



II

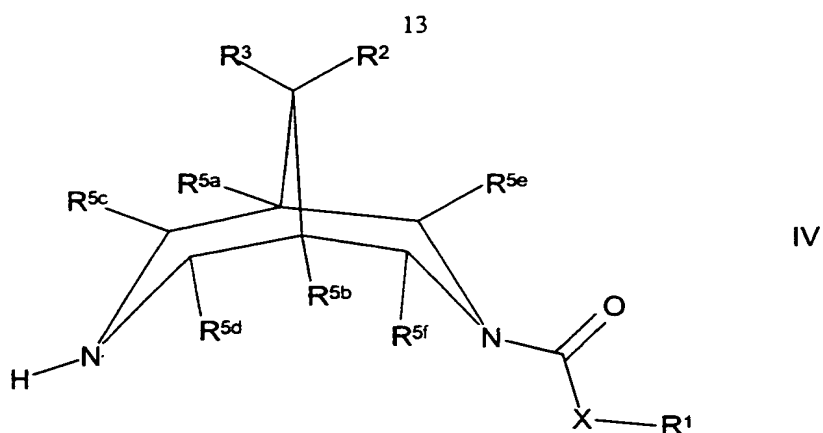
wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B and D are as hereinbefore defined with a compound of formula III,



III

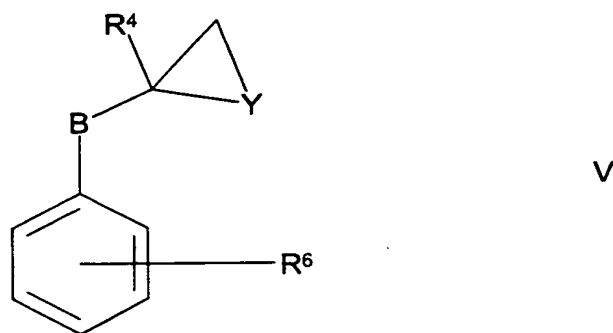
- 5 wherein L^1 represents a leaving group, such as Hal, imidazolyl or $-OC(O)XR^1$, Hal represents Cl, Br or I, and R^1 and X are as hereinbefore defined, for example at or above room temperature in the presence of a suitable base (e.g. aqueous NaOH, K_2CO_3 or triethylamine) and an appropriate organic solvent (e.g. CH_2Cl_2 , THF, acetonitrile, toluene, or
- 10 mixtures of such solvents);

(b) for compounds of formula I in which A represents CH_2 and D represents $-OH$ or $-N(H)R^{10}$, wherein R^{10} is as hereinbefore defined, reaction of a compound of formula IV,



wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} and X are as hereinbefore defined, with a compound of formula V,

5

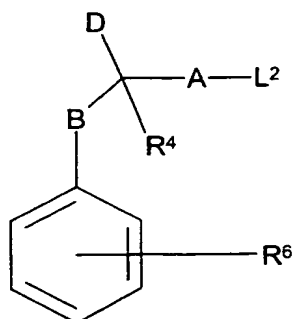


wherein Y represents O or $N(R^{10})$ and R^4 , R^6 , R^{10} and B are as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. 60°C to reflux) in the presence of a suitable solvent (e.g. a lower alkyl alcohol (e.g. IPA), acetonitrile, or a mixture of a lower alkyl alcohol and water);

10

(c) reaction of a compound of formula IV, as hereinbefore defined, with a compound of formula VI,

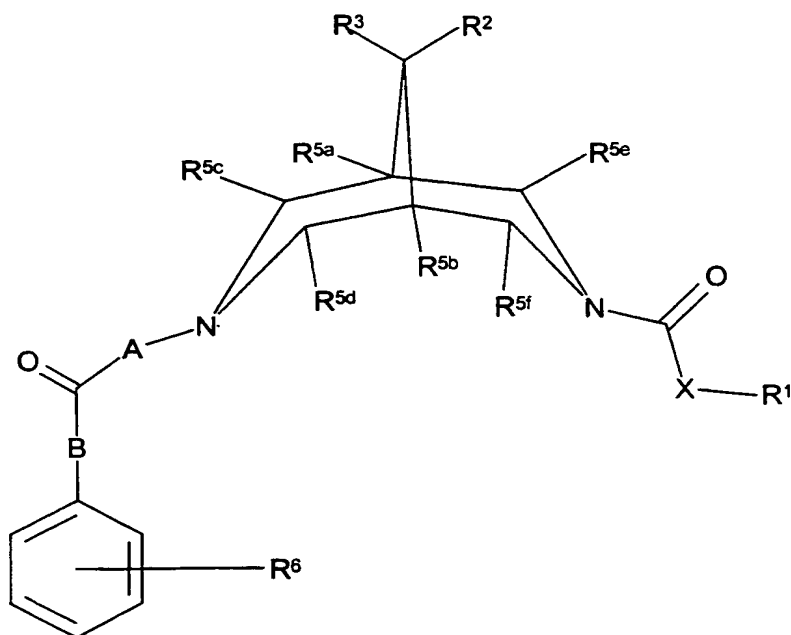
15



VI

wherein L^2 represents a leaving group (e.g. mesylate, tosylate or Hal, where Hal is as hereinbefore defined) and R^4 , R^6 , A, B and D are as
 5 hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. between 35°C and reflux temperature) in the presence of a suitable base (e.g. triethylamine or K_2CO_3) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile or dimethylsulfoxide);

- 10 (d) for compounds of formula I in which D represents H or OH and R^4 represents H, reduction of a compound of formula VII,



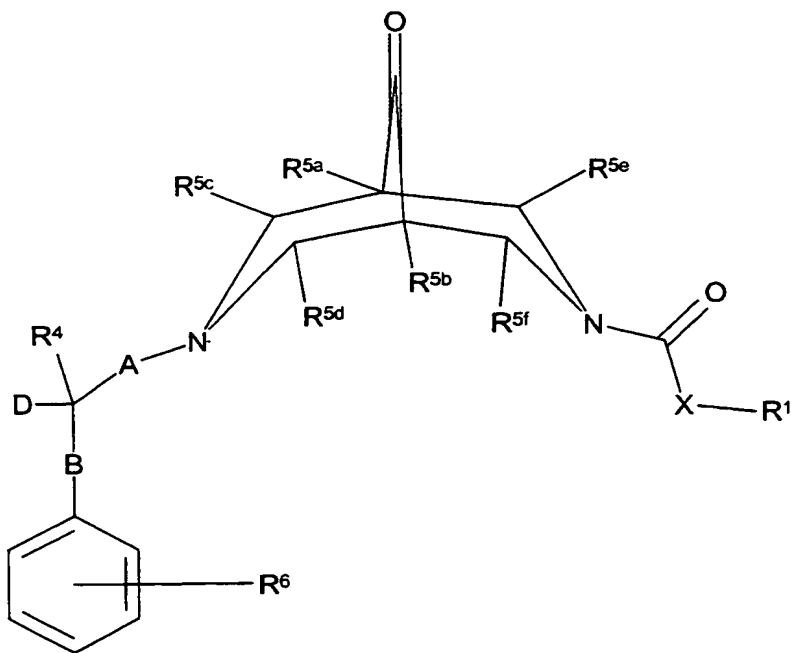
VII

15

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B and X are as hereinbefore defined, in the presence of a suitable reducing agent and under appropriate reaction conditions; for example, for formation of compounds of formula I in which D represents -OH, reduction may be performed under mild reaction conditions in the presence of e.g. sodium borohydride and an appropriate organic solvent (e.g. THF); and for formation of compounds of formula I in which D represents H, reduction may be performed by activating the relevant C=O group using an appropriate agent (such as tosylhydrazine) in the presence of a suitable reducing agent (e.g. sodium borohydride or sodium cyanoborohydride) and an appropriate organic solvent (e.g. a lower alkyl alcohol);

(e) for compounds of formula I in which R^2 and R^3 both represent H, reduction of a corresponding compound of formula VIII,

15



VIII

wherein R^1 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B, D and X are as hereinbefore defined, and in which the bridgehead C=O group may be

activated using an appropriate agent, such as tosylhydrazine, in the presence of a suitable reducing agent (e.g. sodium borohydride or sodium cyanoborohydride) and an appropriate organic solvent (e.g. a lower alkyl alcohol); when the C=O group is activated, the activation step may be carried out at between room and reflux temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g. a lower alkyl alcohol such as methanol, ethanol or IPA), whereafter the reducing agent may be added to the reaction mixture and the reduction carried out at between 60°C and reflux, advantageously in the presence of a suitable organic acid (e.g. acetic acid);

10

(f) for compounds of formula I in which one of R² and R³ represents H and the other represents -OH, reduction of a corresponding compound of formula VIII, as hereinbefore defined, in the presence of a mild reducing agent, e.g. sodium borohydride, and an appropriate organic solvent (e.g. a lower alcohol such as methanol or ethanol);

15

(g) for compounds of formula I in which R² and/or R³ represent OC(O)R⁸ and R⁸ is as hereinbefore defined, coupling of a corresponding compound of formula I in which R² and/or R³ (as appropriate) represent OH and a compound of formula VIIIA,

20

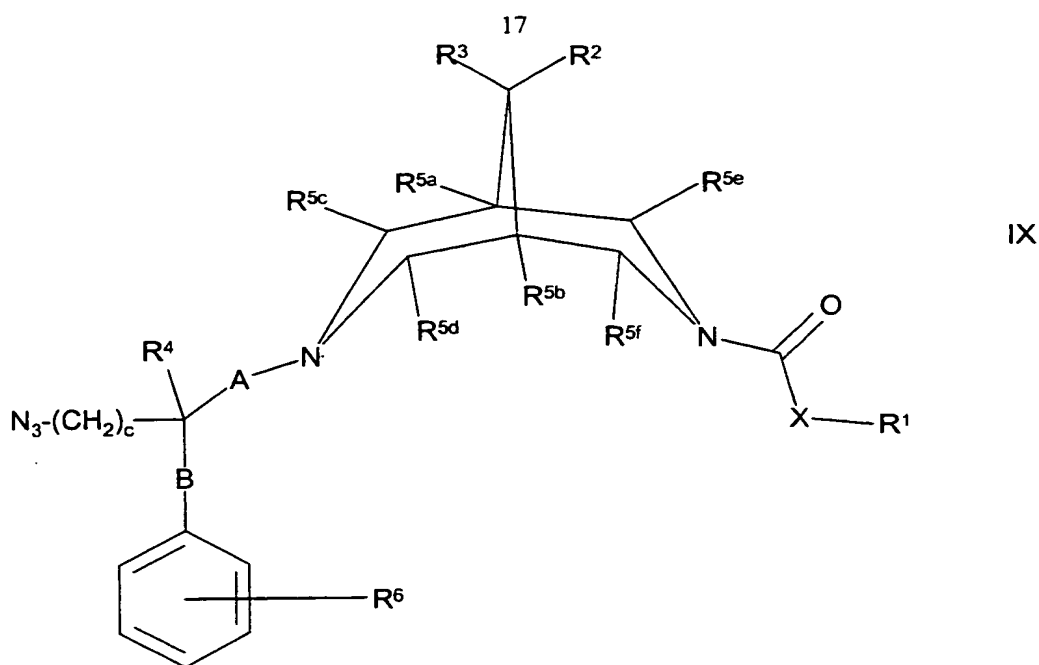


VIIIA

wherein R⁸ is as hereinbefore defined, for example at ambient temperature (e.g. 25°C) in the presence of a suitable coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), an appropriate catalyst (e.g. 4-dimethylaminopyridine) and a reaction-inert organic solvent (e.g. THF);

25

(h) for compounds of formula I in which D represents -(CH₂)_cNH₂, reduction of a corresponding compound of formula IX,



wherein c , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A , B and X are as hereinbefore defined, for example by hydrogenation at a suitable pressure in the presence of a suitable catalyst (e.g. palladium on carbon) and an appropriate solvent (e.g. a water-ethanol mixture);

(i) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)NH(R^{17})$, in which R^{11} and R^{17} are as hereinbefore defined, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{20}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-N(R^{11})H$, in which R^{11} is as hereinbefore defined except that it does not represent $C(O)R^{20}$ in which R^{20} is as hereinbefore defined, with a compound of formula X,

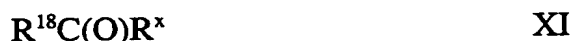


wherein R^{17} is as hereinbefore defined, for example at ambient temperature (e.g. 25°C) in the presence of a suitable solvent (e.g. benzene);

(j) for compounds of formula I in which D represents $-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents

-NH₂ with oxalic acid diamide, for example at between -10 and 25°C in the presence of a suitable coupling agent (e.g. 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), an appropriate activating agent (e.g. 1-hydroxybenzotriazole), a suitable base (e.g. triethylamine) and a reaction-
 5 inert organic solvent (e.g. DMF);

(k) for compounds of formula I in which D represents -N(R¹¹)C(O)R¹⁸, in which R¹¹ and R¹⁸ are as hereinbefore defined, except that R¹¹ does not represent C(O)R²⁰, reaction of a corresponding compound of formula I in
 10 which D represents -N(R¹¹)H, in which R¹¹ is as hereinbefore defined except that it does not represent C(O)R²⁰, with a compound of formula XI,



wherein R^x represents a suitable leaving group, such as C₁₋₄ alkoxy, Hal (e.g. Cl, Br) or *p*-nitrophenyl and R¹⁸ is as hereinbefore defined, for
 15 example at between ambient and reflux temperature in the presence of a suitable solvent (e.g. methanol or DMSO) and (as appropriate) a suitable base (e.g. K₂CO₃ or TEA);

(l) for compounds of formula I in which D represents -N(H)R¹⁰ and R¹⁰ is as
 20 hereinbefore defined except that it does not represent H or -C(NH)NH₂, reaction of a corresponding compound of formula I wherein D represents -NH₂ with a compound of formula XIA,



wherein R^{10a} represents R¹⁰ as hereinbefore defined, except that it does not
 25 represent H or -C(NH)NH₂ and L¹ is as hereinbefore defined, for example under conditions that are known to those skilled in the art;

(m) for compounds of formula I which are bispidine-nitrogen N-oxide derivatives, oxidation of the corresponding bispidine nitrogen of a

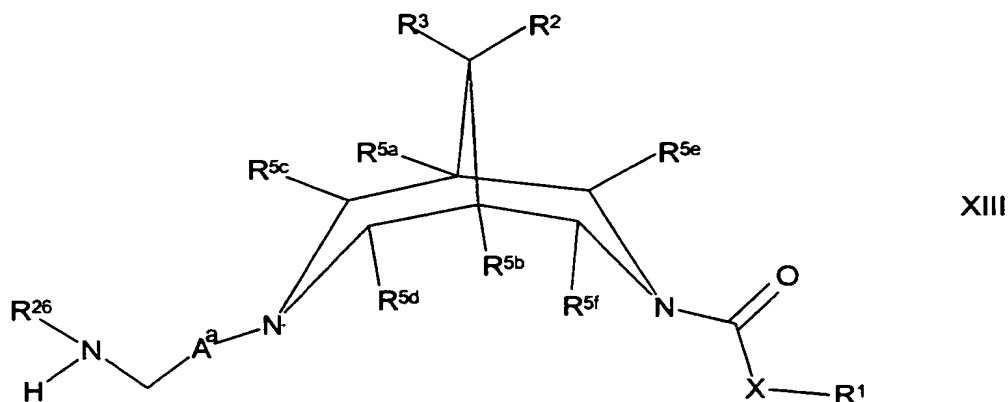
corresponding compound of formula I, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. *m*-chloroperbenzoic acid), for example at 0°C in the presence of a suitable organic solvent (e.g. DCM);

- 5 (n) for compounds of formula I which are C₁₋₄ alkyl quaternary ammonium salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a bispidine nitrogen, reaction, at the bispidine nitrogen, of a corresponding compound of formula I with a compound of formula XII,



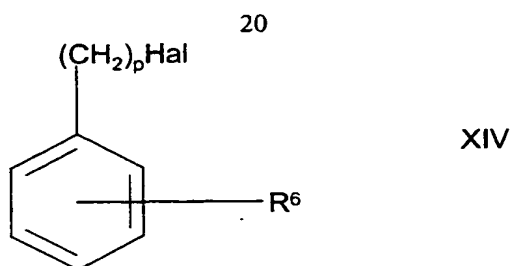
- 10 wherein R^a represents C₁₋₄ alkyl and Hal is as hereinbefore defined, for example at room temperature in the presence of an appropriate organic solvent (e.g. DMF), followed by purification (using e.g. HPLC) in the presence of a suitable counter-ion provider (e.g. NH₄OAc);

- 15 (o) for compounds of formula I in which D and R⁴ both represent H, A represents C₁₋₆ alkylene, B represents -N(R²⁶)(CH₂)_p- and R²⁶ and p are as hereinbefore defined, reaction of a compound of formula XIII,



20

wherein A^a represents C₁₋₆ alkylene and R¹, R², R³, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R²⁶ and X are as hereinbefore defined with a compound of formula XIV,



wherein R^6 , p and Hal are as hereinbefore defined, for example at $40^\circ C$ in the presence of a suitable organic solvent (e.g. acetonitrile);

- 5 (p) reaction of a compound of formula II, as hereinbefore defined, with a compound of formula XV,



wherein R^1 and X are as hereinbefore defined, in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole, for example by refluxing in the presence of a
10 suitable organic solvent (e.g. THF);

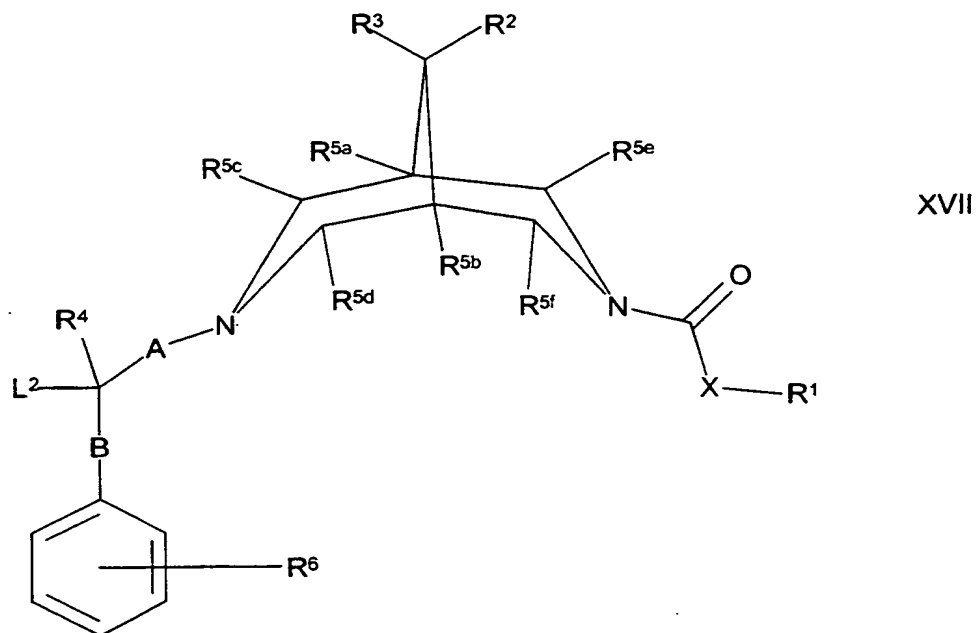
- (q) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$ -aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$ -Het², reaction of a corresponding compound of formula I, in which
15 D represents OH with a compound of formula XVI,



wherein R^{9a} represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$ -aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$ -Het² and d and Het² are as hereinbefore defined, for example at between ambient (e.g.
20 $25^\circ C$) and reflux temperature, under Mitsunobu-type conditions (i.e. in the presence of e.g. triphenylphosphine, an azodicarboxylate derivative (e.g. 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine) and a suitable organic solvent (e.g. dichloromethane));

- 25 (r) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$ -aryl or optionally substituted

-(CH₂)_d-Het², reaction of a compound of formula XVII,



wherein L², R¹, R², R³, R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}, R⁶, X, A and B are
 5 as hereinbefore defined with a compound of formula XVI as hereinbefore
 defined, for example at between ambient (e.g. 25°C) and reflux
 temperature, under Williamson-type conditions (i.e. in the presence of an
 appropriate base (e.g. KOH or NaH) and a suitable organic solvent (e.g.
 dimethylsulfoxide or DMF));

10

(s) for compounds of formula I in which R⁹ represents C(O)R¹² and R¹² is as
 hereinbefore defined, reaction of a corresponding compound of formula I in
 which D represents OH with a compound of formula XVIII,



XVIII

15 wherein R¹² is as hereinbefore defined, for example at ambient temperature
 (e.g. 25°C) in the presence of a suitable coupling agent (e.g. 1-(3-
 dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), an appropriate catalyst (e.g. 4-
 dimethylaminopyridine) and a reaction-inert organic solvent (e.g. THF);

(t) for compounds of formula I in which one or both of R^2 and R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ in which one or both of R^{7a} and R^{7b} represents C_{1-6} alkyl, alkylation of a corresponding compound of formula I in which R^2 and/or R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ (as appropriate) in which R^{7a} and/or R^{7b} (as appropriate) represent H, using a compound of formula XVIII A,



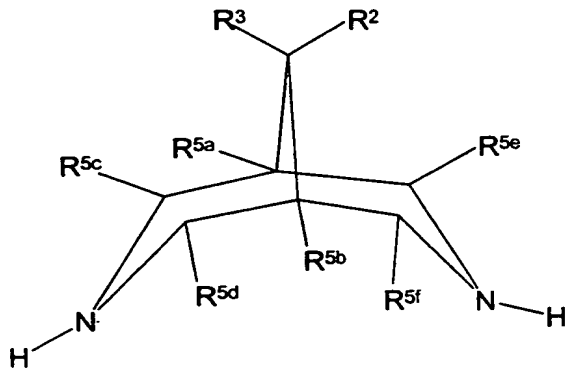
XVIII

wherein R^{7c} represents C_{1-6} alkyl and L^1 is as hereinbefore defined, for example under conditions that are well known to those skilled in the art; or

10

(u) conversion of one R⁶ substituent to another using techniques well known to those skilled in the art.

Compounds of formula II may be prepared by reaction of a compound of
15 formula XIX.



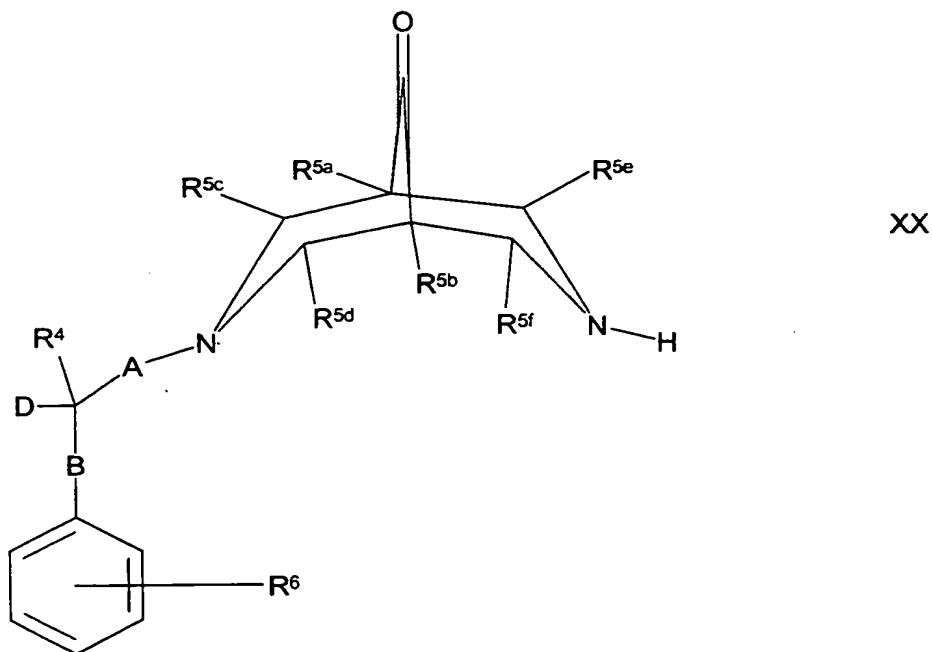
XIX

wherein R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} are as hereinbefore defined, with a compound of formula VI as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process
20 step (c)).

Compounds of formula II in which A represents CH₂ and D represents OH or N(H)R¹⁰ may be prepared by reaction of a compound of formula XIX, as hereinbefore defined with a compound of formula V as hereinbefore

defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (b)).

Compounds of formula II in which R^2 and R^3 both represent H may be prepared by reduction of a compound of formula XX,



wherein R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B and D are as hereinbefore defined, and in which the C=O group may be activated using an appropriate agent, such as tosylhydrazine, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (e)).

Compounds of formula II in which R^2 represents OH and R^3 represents optionally substituted C_{1-4} alkyl, may be prepared by reaction of a compound of formula XX, or a protected derivative thereof, with a compound of formula XXI,



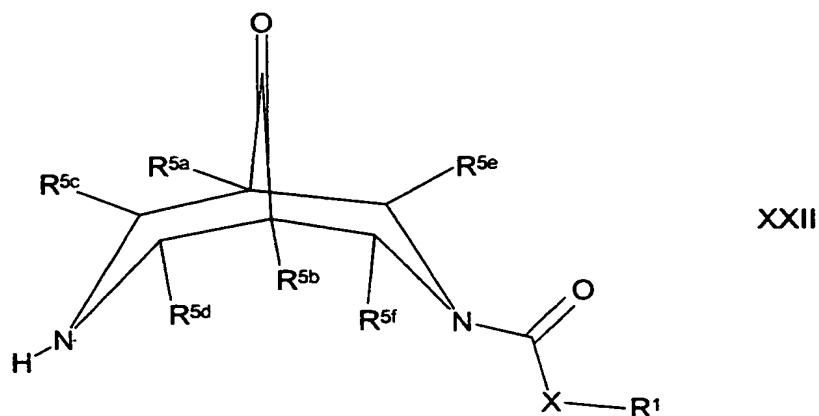
wherein R^{3a} represents C_{1-4} alkyl (optionally substituted and/or terminated with one or more cyano groups) and Hal is as hereinbefore defined, for

example at between -25°C and ambient temperature in the presence of a suitable solvent (e.g. diethyl ether).

Compounds of formula IV may be prepared by reaction of a compound of formula XIX, as hereinbefore defined, with a compound of formula III as hereinbefore defined, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (a)).

Compounds of formula IV may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XIX, as hereinbefore defined, with a compound of formula XV, as hereinbefore defined, in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole, for example as described hereinbefore for synthesis of compounds of formula I (process step (p)).

Compounds of formula IV in which R^2 and R^3 represent H may alternatively be prepared by reduction of a corresponding compound of formula XXII,

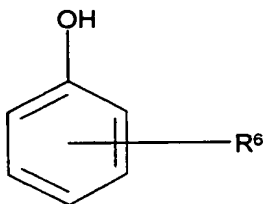


wherein R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} and X are as hereinbefore defined, and in which the bridgehead $\text{C}=\text{O}$ group may be activated using an appropriate agent, such as tosylhydrazine, for example as described hereinbefore for compounds of formula I (process step (e)).

Compounds of formula IV in which one or more of R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and/or R^{5f} represent C_{1-3} alkyl may be prepared by reaction of a compound of formula IV in which R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and/or R^{5f} (as appropriate) represent H, with an appropriate alkylating agent (e.g. dimethyl sulfate), for example in the presence of a suitable strong base (e.g. *n*-BuLi), N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine and a reaction-inert solvent (e.g. THF).

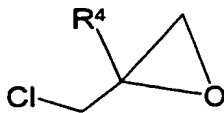
Compounds of formula V may be prepared in accordance with techniques which are well known to those skilled in the art. For example, compounds of formula V in which:

(1) B represents $-CH_2O-$ and Y represents O may be prepared by reaction of a compound of formula XXIII,



XXIII

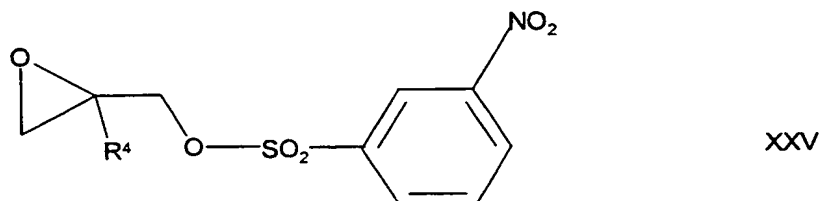
wherein R^6 is as hereinbefore defined, with a compound of formula XXIV,



XXIV

wherein R^4 is as hereinbefore defined, for example at elevated temperature (e.g. between 60°C and reflux temperature) in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3 or NaOH) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile or toluene/water), or as otherwise described in the prior art;

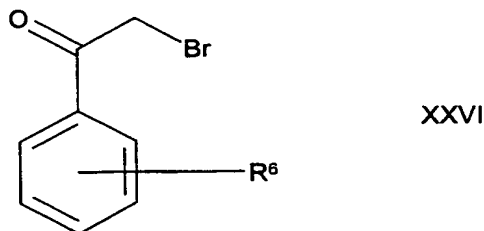
(2) B represents $-\text{CH}_2\text{O}-$ and Y represents O may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XXIII, as hereinbefore defined, with a compound of formula XXV,



wherein R^4 is as hereinbefore defined, for example at between room temperature and elevated temperature (e.g. 40°C) in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3 or potassium ethoxide) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile or DMF);

10

(3) B represents a single bond, Y represents O and R^4 represents H may be prepared by reduction of a compound of formula XXVI,



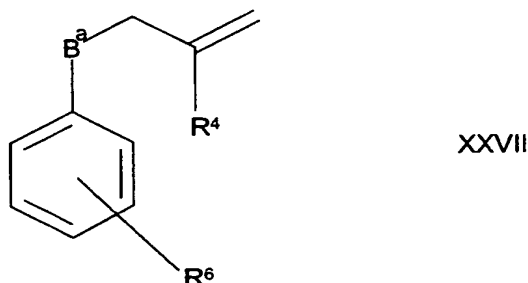
wherein R^6 is as hereinbefore defined, for example at between -15°C and room temperature in the presence of a suitable reducing agent (e.g. NaBH_4) and an appropriate organic solvent (e.g. THF), followed by an internal displacement reaction of the resultant intermediate, for example at room temperature in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile);

15

20

(4) B represents C_{1-4} alkylene, $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{26})-$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_2-$ or

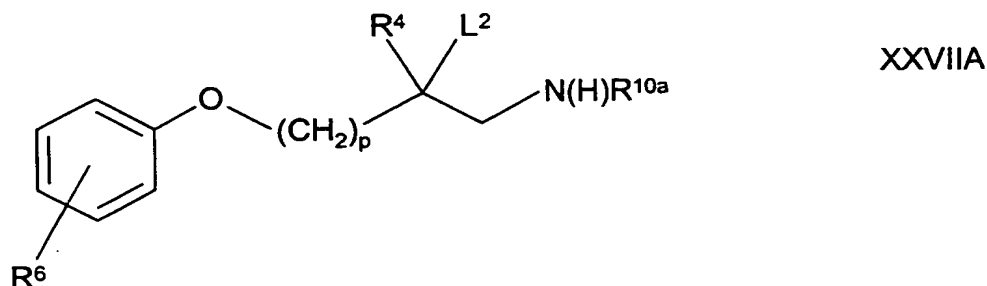
-(CH₂)_pO- (in which latter three groups p represents 1, 2, 3 or 4) and Y represents O may be prepared by oxidation of a compound of formula XXVII,



5 in which B^a represents a single bond, C₁₋₃ alkylene, -(CH₂)_{p-1}N(R²⁶)-, -(CH₂)_{p-1}S(O)₂- or -(CH₂)_{p-1}O- (in which latter three groups p represents 1, 2, 3 or 4) and R²⁶ is as hereinbefore defined, in the presence of a suitable oxidising agent (e.g. *m*-chloroperbenzoic acid), for example by refluxing in the presence of a suitable organic solvent (e.g. dichloromethane); or

10

(5) B represents -(CH₂)_pO-, Y represents N(R¹⁰) and R¹⁰ represents -S(O)₂R^{15a} or -C(O)OR¹⁹ may be prepared by cyclisation of a compound of formula XXVIIA,



15

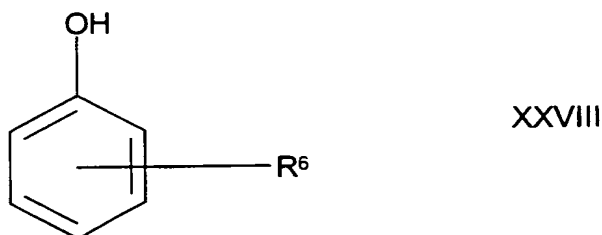
wherein R^{10a} represents -S(O)₂R^{15a} or -C(O)OR¹⁹ and p, R⁴, R⁶, R^{15a}, R¹⁹ and L² are as hereinbefore defined, for example at between 0°C and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. sodium hydroxide) and

20 an appropriate solvent (e.g. dichloromethane, water, or a mixture thereof)

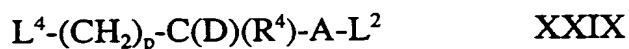
and, if necessary a phase transfer catalyst (such as tetrabutylammonium hydrogensulfate).

Compounds of formula VI may be prepared by standard techniques. For
5 example compounds of formula VI in which:

(1) B represents $-(CH_2)_pO-$ may be prepared by coupling a compound of formula XXVIII,

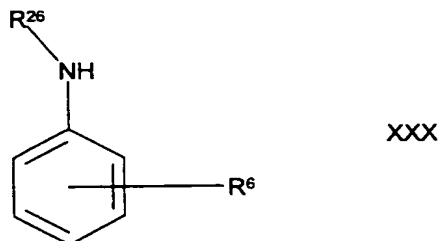


10 wherein R^6 is as hereinbefore defined, to a compound of formula XXIX,



wherein L^4 represents a suitable leaving group (e.g. Hal) and Hal, p, R^4 , A, D and L^2 are as hereinbefore defined;

15 (2) B represents $-C(O)N(R^{26})-$ may be prepared by coupling a compound of formula XXX,



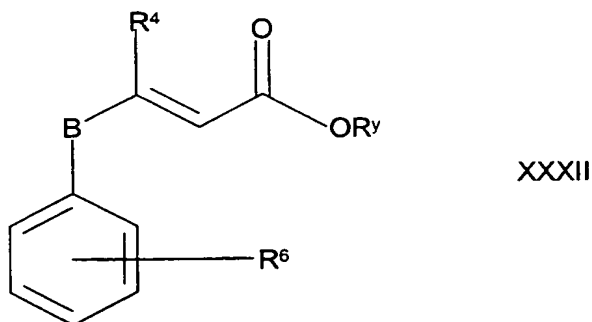
wherein R^6 and R^{26} are as hereinbefore defined, to a compound of formula XXXI,



20 wherein L^4 , R^4 , A, D and L^2 are as hereinbefore defined;

in both cases, under conditions which are well known to those skilled in the art.

Compounds of formula VI in which A represents C_2 -alkylene and D represents OR^9 , in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$ -aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$ -Her² may alternatively be prepared by reaction of a compound of formula XVI as hereinbefore defined with a compound of formula XXXII,

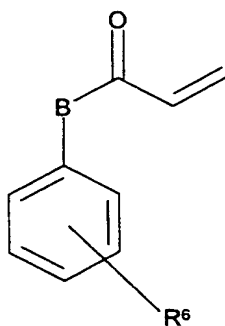


wherein R^y represents C_{1-4} alkyl or aryl (which two groups are optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-4} alkyl or halo) and R^4 , R^6 and B are as hereinbefore defined, for example at between ambient temperature (e.g. $25^\circ C$) and reflux temperature in the presence of a suitable base (e.g. K_2CO_3) and an appropriate organic solvent (e.g. acetonitrile), followed by conversion of the ester functionality to an L^2 group (in which L^2 is as hereinbefore defined), under conditions that are well known to those skilled in the art.

Compounds of formula V and VI in which B represents $-(CH_2)_pS(O)-$ or $-(CH_2)_pS(O)_2-$ may be prepared by oxidation of a corresponding compound of formula V or VI (as appropriate) wherein B represents $-(CH_2)_pS-$, wherein p is as hereinbefore defined, in the presence of an appropriate amount of a suitable oxidising agent (e.g. *m*-chloroperbenzoic acid) and an appropriate organic solvent.

Compounds of formula VII may be prepared in a similar fashion to compounds of formula I (see, for example, process steps (a), (b) or (c)).

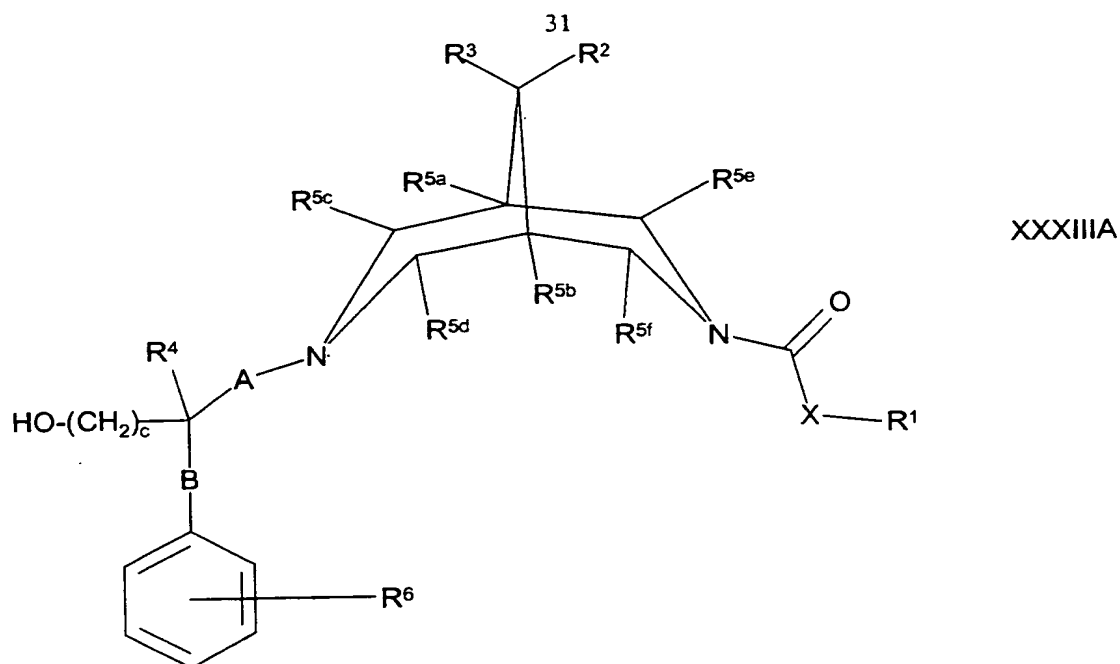
- 5 Alternatively, compounds of formula VII in which A represents C₂ alkylene may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula IV, as hereinbefore defined with a compound of formula XXXIII,



XXXIII

- wherein R⁶ and B are as hereinbefore defined, for example a room
10 temperature in the presence of a suitable organic solvent (e.g. ethanol).

Compounds of formula IX may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXXIIIA,

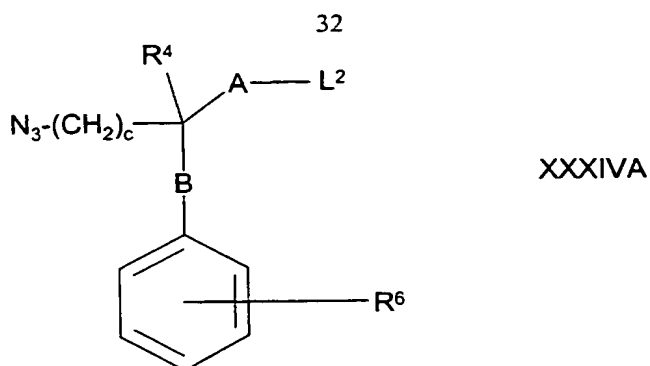


wherein c , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , X , A and B are
 5 as hereinbefore defined with a compound of formula XXXIV,



wherein R^y is as hereinbefore defined, for example at between -10 and 25°C in the presence of a suitable solvent (e.g. dichloromethane), followed by reaction with a suitable source of the azide ion (e.g. sodium
 10 azide) for example at between ambient and reflux temperature in the presence of an appropriate solvent (e.g. DMF) and a suitable base (e.g. NaHCO_3).

Compounds of formula IX may alternatively be prepared by reaction of a
 15 compound of formula IV as hereinbefore defined with a compound of formula XXXIVA,



wherein L^2 , R^4 , R^6 , A, B and c are as hereinbefore defined, for example under analogous conditions to those described hereinbefore for preparation of compounds of formula I (process step (c)).

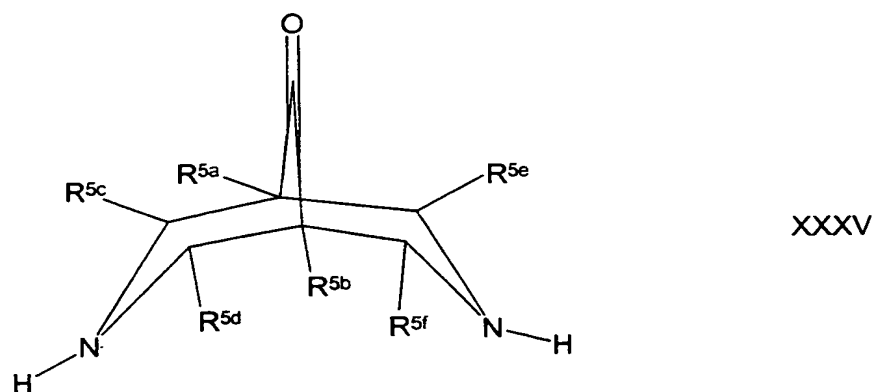
5

Compounds of formula XIII may be prepared by removing an optionally substituted benzyloxycarbonyl unit from (i.e. deprotecting) a corresponding compound of formula I in which D and R^4 both represent H and B represents $-N(R^{26})C(O)O(CH_2)-$, A represents A^a and A^a is as
 10 hereinbefore defined under conditions which are well known to those skilled in the art.

Compounds of formula XVII may be prepared by replacement of the OH group of a corresponding compound of formula I in which D represents
 15 OH with an L^2 group under conditions that are well known to those skilled in the art.

Compounds of formula XIX in which R^2 and R^3 both represent H may be prepared by reduction of a compound of formula XXXV,

20



wherein R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} are as hereinbefore defined, under appropriate conditions (for example conditions such as those described in respect of the preparation of compounds of formula I (process step (e))).

5

Compounds of formula XIX in which R^2 represents OH and R^3 represents R^{3a} may be prepared by reaction of a corresponding compound of formula XXXV as hereinbefore defined, with a compound of formula XXI as hereinbefore defined, under appropriate conditions (for example conditions such as those described for the production of compounds of formula II in which R^2 represents OH and R^3 represents R^{3a}).

10

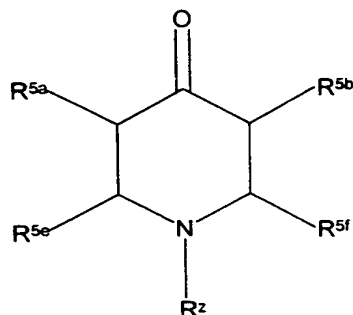
Compounds of formula XXXIIIA may be prepared in analogous fashion to corresponding compounds of formula I.

15

Compounds of formula XXXIVA may be prepared in analogous fashion to compounds of formula IX (i.e. from the corresponding alcohol including a $-(CH_2)_cOH$ group).

20

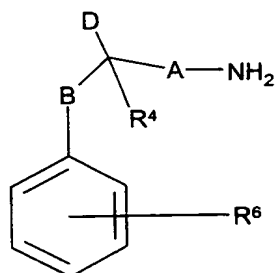
Compounds of formulae VIII, XX, XXII and XXXV (in which, in all cases, R^{5c} and R^{5d} both represent H) may be prepared, advantageously, by reaction of a compound of formula XXXVI,



XXXVI

wherein R^z represents H or $-C(O)XR^1$ and R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5e} , R^{5f} and X are as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof, with (as appropriate) either (1) a compound of formula XXXVII,

5



XXXVII

or a protected derivative thereof, wherein R^4 , R^6 , A, B and D are as hereinbefore defined, or (2) NH_3 (or a protected (e.g. benzyl) derivative thereof), in all cases in the presence of a formaldehyde (i.e. an appropriate source of formaldehyde, such as paraformaldehyde or formalin solution).

The formation of compounds of formulae VIII, XX, XXII and XXXV may be carried out in this way for example at between room temperature and reflux (depending upon the concentration of the reactants) in the presence of an appropriate solvent (e.g. ethanol or methanol) and, preferably, in the presence of an organic acid (e.g. a C_{1-6} carboxylic acid, especially acetic acid).

15

The skilled person will also appreciate that this process may also be used to prepare compounds of formula I in which R^{5e} and R^{5f} are H, and R^{5c} and/or R^{5d} are other than H, for example by:

- (i) reacting a compound of formula XXXVI in which R^z represents
5 $-C(O)XR^1$ and R^{5e} and/or R^{5f} is/are other than H with, for example, benzylamine or a derivative thereof;
- (ii) removal of the $-C(O)XR^1$ unit;
- (iii) reaction at the free bispidine nitrogen of the resultant compound with a compound of formula VI as hereinbefore defined;
- 10 (iv) removal of the benzyl protecting group; and
- (v) reaction at the free bispidine nitrogen of the resultant compound with, for example a compound of formula III or XV as hereinbefore defined,

under conditions well known to those skilled in the art including those
15 described hereinbefore. This reaction will be accompanied by, at some point, conversion of the bridgehead carbonyl functionality to the desired R^2/R^3 groups.

Compounds of formula XXXVII are well known in the literature or are
20 readily available using known techniques. For example, compounds of formula XXXVII wherein D represents $-OH$, R^4 represents H and A represents CH_2 may be prepared by reaction of a compound of formula V in which R^4 represents H with ammonium hydroxide under conditions which are well known to those skilled in the art.

25

Compounds of formulae III, VIIIA, X, XI, XIA, XII, XIV, XV, XVI, XVIII, XVIIIA, XXI, XXIII, XXIV, XXV, XXVI, XXVII, XXVIIA, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXIV and XXXVI and derivatives thereof, are either commercially available, are known in the

literature, or may be obtained either by analogy with the processes described herein, or by conventional synthetic procedures, in accordance with standard techniques, from readily available starting materials using appropriate reagents and reaction conditions.

5

Substituents on the aryl (e.g. phenyl), and (if appropriate) heterocyclic, group(s) in compounds defined herein may be converted to other substituents using techniques well known to those skilled in the art. For example, nitrobenzene may be reduced to an aminobenzene, hydroxy may
10 be converted to alkoxy, alkoxy may be hydrolysed to hydroxy etc.

The compounds of the invention may be isolated from their reaction mixtures using conventional techniques.

15 It will be appreciated by those skilled in the art that, in the processes described above, the functional groups of intermediate compounds may be, or may need to be, protected by protecting groups.

Functional groups which it is desirable to protect include hydroxy, amino
20 and carboxylic acid. Suitable protecting groups for hydroxy include trialkylsilyl and diarylalkylsilyl groups (e.g. *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl or trimethylsilyl), tetrahydropyranyl and alkylcarbonyloxy groups (e.g. methyl- and ethylcarbonyloxy groups). Suitable protecting groups for amino include benzyl, *tert*-butyloxycarbonyl,
25 9-fluorenylmethoxycarbonyl or benzyloxycarbonyl. Suitable protecting groups for carboxylic acid include C₁₋₆ alkyl or benzyl esters.

The protection and deprotection of functional groups may take place before or after any of the reaction steps described hereinbefore.

Protecting groups may be removed in accordance with techniques which are well known to those skilled in the art and as described hereinafter.

- 5 The use of protecting groups is fully described in "Protective Groups in Organic Chemistry", edited by J W F McOmie, Plenum Press (1973), and "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley-Interscience (1991).
- 10 Persons skilled in the art will appreciate that, in order to obtain compounds of the invention in an alternative, and, on some occasions, more convenient, manner, the individual process steps mentioned herein may be performed in a different order, and/or the individual reactions may be performed at a different stage in the overall route (i.e. substituents may be added to and/or
- 15 chemical transformations performed upon, different intermediates to those associated hereinbefore with a particular reaction). This will depend *inter alia* on factors such as the nature of other functional groups present in a particular substrate, the availability of key intermediates and the protecting group strategy (if any) to be adopted. Clearly, the type of chemistry
- 20 involved will influence the choice of reagent that is used in the said synthetic steps, the need, and type, of protecting groups that are employed, and the sequence for accomplishing the synthesis.

It will also be appreciated by those skilled in the art that, although certain

25 protected derivatives of compounds of formula I, which may be made prior to a final deprotection stage, may not possess pharmacological activity as such, they may be administered parenterally or orally and thereafter metabolised in the body to form compounds of the invention which are pharmacologically active. Such derivatives may therefore be described as

"prodrugs". Moreover, certain compounds of formula I may act as prodrugs of other compounds of formula I.

5 All prodrugs of compounds of formula I are included within the scope of the invention.

Some of the intermediates referred to hereinbefore are novel. According to a further aspect of the invention there is thus provided: (a) a compound of formula II as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (b) a
10 compound of formula IV as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (c) a compound of formula VIII as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; (d) a compound of formula XX as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof; and (e) a compound of formula XXII as hereinbefore defined, or a protected derivative thereof.

15

Medical and pharmaceutical use

The compounds of the invention are useful because they possess pharmacological activity. They are therefore indicated as pharmaceuticals.

20

Thus, according to a further aspect of the invention there is provided the compounds of the invention for use as pharmaceuticals.

In particular, the compounds of the invention exhibit myocardial
25 electrophysiological activity, for example as demonstrated in the test described below.

The compounds of the invention are thus expected to be useful in both the prophylaxis and the treatment of arrhythmias, and in particular atrial and ventricular arrhythmias.

5

The compounds of the invention are thus indicated in the treatment or prophylaxis of cardiac diseases, or in indications related to cardiac diseases, in which arrhythmias are believed to play a major role, including ischaemic heart disease, sudden heart attack, myocardial infarction, heart failure, cardiac surgery and thromboembolic events.

10

In the treatment of arrhythmias, compounds of the invention have been found to selectively delay cardiac repolarization, thus prolonging the QT interval, and, in particular, to exhibit class III activity. Although compounds of the invention have been found to exhibit class III activity in particular, in the treatment of arrhythmias, their mode(s) of activity is/are not necessarily restricted to this class.

15

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound of the invention to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

20

25

Pharmaceutical preparations

The compounds of the invention will normally be administered orally, subcutaneously, intravenously, intraarterially, transdermally, intranasally, by inhalation, or by any other parenteral route, in the form of pharmaceutical preparations comprising the active ingredient either as a free base, a pharmaceutically acceptable ion exchanger or a non-toxic organic or inorganic acid addition salt, in a pharmaceutically acceptable dosage form. Depending upon the disorder and patient to be treated, as well as the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

The compounds of the invention may also be combined with any other drugs useful in the treatment of arrhythmias and/or other cardiovascular disorders.

According to a further aspect of the invention there is thus provided a pharmaceutical formulation including a compound of the invention in admixture with a pharmaceutically acceptable adjuvant, diluent or carrier.

Suitable daily doses of the compounds of the invention in therapeutic treatment of humans are about 0.05 to 5.0 mg/kg body weight at parenteral administration.

The compounds of the invention have the advantage that they are effective against cardiac arrhythmias.

Compounds of the invention may also have the advantage that they may be more efficacious than, be less toxic than, have a broader range of activity (including exhibiting any combination of class I, class II, class III and/or class IV activity (especially class I, class II and/or class IV activity in addition to class III activity)) than, be more potent than, produce fewer side effects (including a lower incidence of proarrhythmias such as *torsades de pointes*) than, be more easily absorbed than, or that they may have other useful pharmacological properties over, compounds known in the prior art.

10

Biological Tests

Test A

Primary Electrophysiological Effects In Anaesthetised Guinea Pigs

15 Guinea pigs weighing between 660 and 1100 g were used. The animals were housed for at least one week before the experiment and had free access to food and tap water during that period.

Anaesthesia was induced by an intraperitoneal injection of pentobarbital (40 to 50 mg/kg) and catheters were introduced into one carotid artery (for blood pressure recording and blood sampling) and into one jugular vein (for drug infusions). Needle electrodes were placed on the limbs for recording of ECGs (lead II). A thermistor was placed in the rectum and the animal was placed on a heating pad, set to a rectal temperature of between 37.5 and 25 38.5°C.

A tracheotomy was performed and the animal was artificially ventilated with room air by use of a small animal ventilator, set to keep blood gases within

the normal range for the species. In order to reduce autonomic influences both vagi were cut in the neck, and 0.5 mg/kg of propranolol was given intravenously, 15 minutes before the start of the experiment.

- 5 The left ventricular epicardium was exposed by a left-sided thoracotomy, and a custom-designed suction electrode for recording of the monophasic action potential (MAP) was applied to the left ventricular free wall. The electrode was kept in position as long as an acceptable signal could be recorded, otherwise it was moved to a new position. A bipolar electrode
10 for pacing was clipped to the left atrium. Pacing (2 ms duration, twice the diastolic threshold) was performed with a custom-made constant current stimulator. The heart was paced at a frequency just above the normal sinus rate during 1 minute every fifth minute throughout the study.
- 15 The blood pressure, the MAP signal and the lead II ECG were recorded on a Mingograph ink-jet recorder (Siemens-Elema, Sweden). All signals were collected (sampling frequency 1000 Hz) on a PC during the last 10 seconds of each pacing sequence and the last 10 seconds of the following minute of sinus rhythm. The signals were processed using a custom-made program
20 developed for acquisition and analysis of physiological signals measured in experimental animals (see Axenborg and Hirsch, Comput. Methods Programs Biomed. 41, 55 (1993)).

The test procedure consisted of taking two basal control recordings, 5
25 minutes apart, during both pacing and sinus rhythm. After the second control recording, the first dose of the test substance was infused in a volume of 0.2 mL into the jugular vein catheter for 30 seconds. Three minutes later, pacing was started and a new recording was made. Five minutes after the previous dose, the next dose of test substance was

administered. Six to ten consecutive doses were given during each experiment.

Data analysis

5

Of the numerous variables measured in this analysis, three were selected as the most important for comparison and selection of active compounds. The three variables selected were the MAP duration at 75 percent repolarization during pacing, the atrio-ventricular (AV) conduction time (defined as the interval between the atrial pace pulse and the start of the ventricular MAP) during pacing, and the heart rate (defined as the RR interval during sinus rhythm). Systolic and diastolic blood pressure were measured in order to judge the haemodynamic status of the anaesthetised animal. Further, the ECG was checked for arrhythmias and/or morphological changes.

15

The mean of the two control recordings was set to zero and the effects recorded after consecutive doses of test substance were expressed as percentage changes from this value. By plotting these percentage values against the cumulative dose administered before each recording, it was possible to construct dose-response curves. In this way, each experiment generated three dose-response curves, one for MAP duration, one for AV-conduction time and one for the sinus frequency (RR interval). A mean curve of all experiments performed with a test substance was calculated, and potency values were derived from the mean curve. All dose-response curves in these experiments were constructed by linear connection of the data points obtained. The cumulative dose prolonging the MAP duration by 10% from the baseline was used as an index to assess the class III electrophysiological potency of the agent under investigation (D_{10}).

25

The invention is illustrated by way of the following examples.

Examples

5 General Experimental Procedures

Mass spectra were recorded on a Finnigan MAT TSQ 700 triple quadrupole mass spectrometer equipped with an electrospray interface (FAB-MS) and VG Platform II mass spectrometer equipped with an electrospray interface (LC-MS), a Hewlett Packard model 6890 gas chromatograph connected to a
10 Hewlett-Packard model 5973A mass spectrometer *via* a Hewlett Packard HP-5-MS GC column, or a Shimadzu QP-5000 GC/mass spectrometer (CI, methane). ¹H NMR and ¹³C NMR measurements were performed on a BRUKER ACP 300 and Varian UNITY plus 400 and 500 spectrometers, operating at ¹H frequencies of 300, 400 and 500 MHz respectively, and at
15 ¹³C frequencies of 75.5, 100.6 and 125.7 MHz respectively. Alternatively, ¹³C NMR measurements were performed on a BRUKER ACE 200 spectrometer at a frequency of 50.3 MHz.

Rotamers may or may not be denoted in spectra depending upon ease of
20 interpretation of spectra. Unless otherwise stated, chemical shifts are given in ppm with the solvent as internal standard.

Example 1

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-
25 diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-one

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1593-1597.

(ii) 3,7-Dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in *J. Org. Chem.*, **41** (1976) 1593-1597, using 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-9-one (from step (i) above) in place of N-benzyl-N'-methylbispidone.

(iii) 3-Benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

A solution of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above; 97 g; 6.4 mmol) in aqueous ethanol (95%) was hydrogenated over 5% Pd/C at 1 atm. until tlc indicated that the reaction was complete. The catalyst was removed by filtration through a pad of Celite®, and the filtrate concentrated under reduced pressure to give the sub-title compound in quantitative yield.

¹³C NMR in CDCl₃: δ 30.1, 33.4, 36.0, 52.5, 59.6, 64.3, 126.9, 128.3, 128.7, 138.8.

(iv) tert-Butyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

Di-tert-butyl dicarbonate was added slowly to a solution of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (iii) above; 60 g; 277 mmol) in THF (600 mL). The reaction was stirred at rt until all of the starting material had been consumed (as indicated by tlc). The solvent was then removed under reduced pressure to give a quantitative yield of the sub-title compound.

(v) tert-Butyl 7-benzyl-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine (0.98 g; 8.4 mmol) and subsequently *s*-BuLi in cyclohexane (8.46 mL; 1.3 M; 11.0 mmol) was

added to a cooled (-70°C), stirred solution of *tert*-butyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (iv) above; 2.65 g; 8.4 mmol) in THF (17 mL) under an inert atmosphere (N₂). The reaction mixture was then allowed to warm to -40°C, at which temperature it was stirred for 1 h. The temperature was lowered again to -70°C, and a solution of dimethyl sulfate (1.64 g; 13.0 mmol) in THF (5 mL) was added. The temperature was then allowed to reach rt before the solvent was evaporated and the residue partitioned between diethyl ether and water. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄), concentrated and subjected to column chromatography (CH₂Cl₂:MeOH; 40:1) to give the sub-title compound in a 30% yield.

(vi) *tert*-Butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in a 65% yield according to the procedure described in step (v) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (v) above) in place of *tert*-butyl 7-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

(vii) *tert*-Butyl 2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The sub-title compound was prepared in quantitative yield according to the procedure described in step (iii) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (vi) above) in place of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

25

(viii) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The title compound was prepared in 75% yield (after purification by column chromatography) according to the procedure described in Example

2(iii) below, using *tert*-butyl 2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from step (vi) above) in place of 3-benzyl-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

5 FAB-MS: $m/z = 430.0 (M + H)^+$

^{13}C NMR in CD_3CN : δ 18.75, 21.04, 28.32, 28.57, 35.38, 36.91, 51.37, 53.24, 55.69, 59.31, 61.03, 62.19, 66.18, 71.85, 79.09, 104.32, 116.23, 119.76, 134.83, 156.62, 163.26

10 Example 2

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

(i) 4-(2-Oxiranylmethoxy)benzonitrile

15 Epichlorohydrin (800 mL) and K_2CO_3 (414 g) were added to a stirred solution of *p*-cyanophenol (238 g) in 2.0 L of acetonitrile. The reaction mixture was brought to reflux under an inert atmosphere for 2 h before being filtered whilst still hot. The resulting filtrate was concentrated to give a clear oil. This was crystallized from di-*iso*-propyl ether to give the
20 sub-title compound in a 75% yield.

(ii) 3-Benzyl-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

Ethyl acetate (10 mL) saturated with HCl was added to a stirred solution of *tert*-butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (from Example 1(vi) above; 1.04 g; 3.01 mmol) in ethyl
25 acetate (5 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at rt, before the solvent was removed under reduced pressure. The residue was redissolved in EtOH and passed through an ion-exchange resin

(Amberlyst® IRA 400), concentrated and then lyophilised to give the sub-title compound in quantitative yield.

5 (iii) 3-Benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

A mixture of from 3-benzyl-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above; 11.1 g; 45.5 mmol) and 4-(2-oxiranylmethoxy)-benzonitrile (from step (i) above; 7.97 g; 45.5 mmol) in IPA-water (44 mL of 9:1) was stirred at 60°C for 12 h. The reaction mixture was
10 concentrated under reduced pressure and the residue re-dissolved in CH₂Cl₂ and washed with first brine then water. The organic layer was separated, dried (Na₂SO₄) and concentrated. The crude mixture consisted of 4 diastereoisomers (a mixture of 2 diastereomeric pairs). The diastereomeric pairs were separated by chromatography on silica (DCM
15 with 10% NH₃ satd. MeOH).

(iv) 3-[3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

The sub-title compound pairs was prepared in quantitative yield according to the procedure described in Example 1(iii), using the diastereomeric
20 pairs of 3-benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (pair from step (iii) above) in place of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

25 (v) tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 1

The title compound was prepared in 50% yield according to the procedure described in Example 1(iv), using 3-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

(Diastereomers 1 from step (iv) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

FAB-MS: $m/z = 429.9 (M + H)^+$

5 ^{13}C NMR in CDCl_3 : δ 11.13, 19.52, 28.15, 28.49, 34.46, 35.89, 44.80, 48.86, 53.27, 54.98, 61.15, 70.04, 70.72, 79.65, 103.87, 115.33, 119.15, 133.81, 156.23, 162.15

10 (vi) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 2

The title compound was prepared in 50% yield according to the procedure described in Example 1(iv), using 3-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

15 (Diastereoisomers 2 from step (iv) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

FAB-MS: $m/z = 429.7 (M + H)^+$

20 ^{13}C NMR in CDCl_3 : δ 10.10, 19.68, 27.67, 28.69, 34.73, 36.01, 44.99, 48.92, 51.25, 52.56, 54.72, 65.01, 71.09, 79.49, 103.97, 115.44, 119.24, 133.88, 155.56, 162.26

Example 3

tert-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

25

(i) 3-Benzyl-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 2(ii) above, using *tert*-butyl 7-benzyl-2-methyl-3,7-

diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate (Example 1(v) above) in place of *tert*-butyl 7-benzyl-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate.

5 (ii) 3-Benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 2(iii) above, using 3-benzyl-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (i) above) in place of 3-benzyl-6,8-
10 dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(iii) 3-[3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane

The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 1(iii) above, using 3-benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-
15 2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (ii) above) in place of 3,7-dibenzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(iv) *tert*-Butyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

The title compound was prepared according to the procedure described in Example 1(iv) above, using 3-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (from step (iii) above) in place of
3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

25

FAB-MS: $m/z = 415.8 (M + H)^+$

^{13}C NMR in CDCl_3 : δ 19.45, 28.55, 29.31, 33.77, 36.13, 44.54, 47.65, 57.32, 58.77, 59.84, 60.71, 62.28, 64.98, 70.48, 79.53, 103.96, 115.38, 119.17, 133.86, 155.42, 162.08

Example 4

tert-Butyl 7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate

5

(i) 4-[(2*S*)-Oxiranylmethoxy]benzonitrile

The sub-title compound was prepared in a 90% yield according to the procedure described in Example 2(i) above, but using (*R*)-(-)-epichlorohydrin.

10

¹³C NMR in CDCl₃: δ 44.4, 49.7, 69.0, 104.6, 115.3, 119.0, 134.0, 161.6.

(ii) 3-Benzyl-7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

15 The sub-title compound was prepared according to the procedure described in Example 2(iii) above, using 4-[(2*S*)-oxiranylmethoxy]benzonitrile (from step (i) above) in place of 4-(2-oxiranylmethoxy)benzonitrile, giving a pair of diastereoisomers. the diastereoisomers were separated by column chromatography on silica
20 (DCM and 10% NH₃ satd. MeOH).

(iii) 3-[(2*S*)-3-(4-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2,4-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3,3,1]nonane; Diastereoisomers 1 and 2

The sub-title compounds were prepared according to the procedure
25 described in Example 3(iii) above, using 3-benzyl-7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (diastereoisomers 1 and 2 from step (ii) above) in place of 3-benzyl-7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

(iv) tert-Butyl 7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 1

Prepared according to the procedure described in Example 1(iv) above,
5 using 3-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (distereoisomers 1 from step (iii) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

ESI-MS: $m/z = 429.9 (M + H)^+$

10 ^{13}C NMR in CDCl_3 : δ 10.09, 19.66, 27.67, 28.69, 34.72, 36.03, 44.99, 48.91, 51.24, 52.55, 54.71, 65.01, 71.09, 79.48, 103.96, 115.44, 119.23, 133.87, 155.56, 162.26

(v) tert-Butyl 7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-6,8-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate; Diastereoisomers 2

15 Prepared according to the procedure described in Example 1(iv) above, using 3-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-2-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane (distereoisomers 2 from step (iii) above) in place of 3-benzyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane.

20

ESI-MS: $m/z = 429.8 (M + H)^+$

^{13}C NMR in CDCl_3 : δ 11.22, 19.59, 27.33, 28.57, 34.54, 35.98, 44.90, 48.94, 53.35, 55.14, 61.29, 70.16, 70.76, 79.75, 103.97, 115.37, 119.23, 133.90, 155.51, 162.20

25

Example 5

The compounds of the above Examples 1 to 4 were tested in Test A above and were all found to exhibit D_{10} values of more than 6.0.

Abbreviations

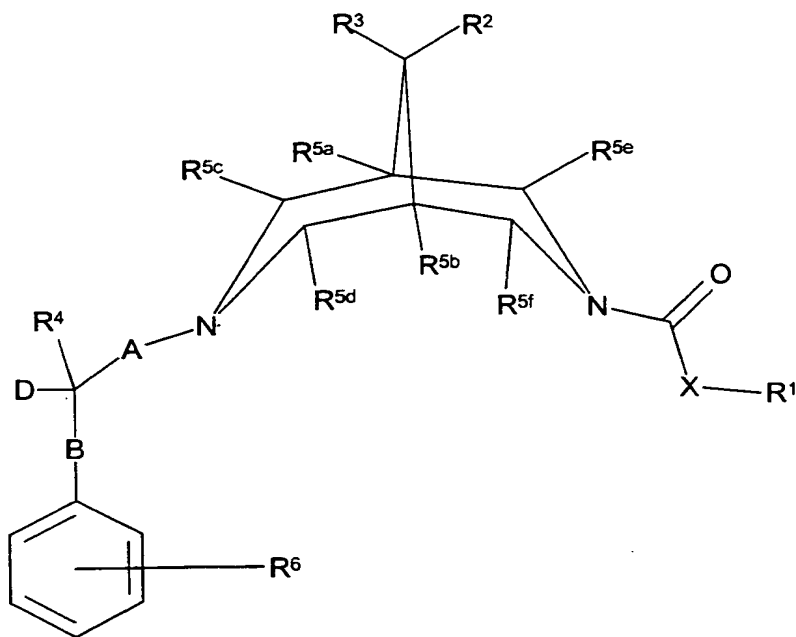
	AcOH =	acetic acid
	aq. =	aqueous
5	atm. =	atmospheres
	Bu =	butyl
	DMF =	dimethylformamide
	EI =	electron ionisation
	Et =	ethyl
10	EtOAc =	ethyl acetate
	EtOH =	ethanol
	ESI =	electron spray interface
	FAB =	fast atom bombardment
	h =	hours
15	IPA =	<i>iso</i> -propanol
	LC =	liquid chromatography
	HPLC =	high performance liquid chromatography
	Me =	methyl
	MeCN =	acetonitrile
20	MeOH =	methanol
	min. =	minutes
	MS =	mass spectroscopy
	NADPH =	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form
25	NMR =	nuclear magnetic resonance
	Pd/C =	palladium on carbon
	rt. =	room temperature
	sat. =	saturated
	THF =	tetrahydrofuran

t.l.c. = thin layer chromatography

Prefixes *n*, *s*, *i* and *t* have their usual meanings: normal, iso, secondary and tertiary.

Claims

1. A compound of formula I,



5

wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl, $-(CH_2)_a$ -aryl, or $-(CH_2)_a$ -Het¹ (all of which are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and/or C_{1-4} alkoxy);

a represents 0, 1, 2, 3, or 4;

Het¹ represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

15

X represents O or S;

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-3} alkyl;

PAGE MISSING AT TIME OF PUBLICATION

substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C₁₋₆ alkyl and/or C₁₋₆ alkoxy);

R¹⁵ and R^{15a} independently represent C₁₋₆ alkyl, aryl or -(CH₂)_k-aryl (all of which are all optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents chosen from halo, nitro, C₁₋₆ alkyl and/or C₁₋₆ alkoxy);

c, d, f, h, j and k independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

Het² and Het³ independently represent five to ten-membered heterocyclic rings containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

R⁶ represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by N(H)C(O)OR^{20a}), C₁₋₆ alkoxy, -C(O)N(H)R²¹, -NHC(O)N(H)R²², -N(H)S(O)₂R²³ and/or -OS(O)₂R²⁴;

R²¹ and R²² independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

R^{20a}, R²³ and R²⁴ independently represent C₁₋₆ alkyl;

20

A represents a single bond, C₁₋₆ alkylene, -N(R²⁵)(CH₂)_m-, -O(CH₂)_m- or -(CH₂)_mC(H)(OR²⁵)(CH₂)_n- (in which latter three groups, the -(CH₂)_m- group is attached to the bispidine nitrogen atom and which latter four groups are optionally substituted by one or more -OH groups);

25 B represents a single bond, C₁₋₄ alkylene, -(CH₂)_pN(R²⁶)-, -(CH₂)_pS(O)_q-, -(CH₂)_pO- (in which three latter groups, the -(CH₂)_p- group is attached to the carbon atom bearing D and R⁴), -C(O)N(R²⁶)- (in which latter group, the -C(O)- group is attached to the carbon atom bearing D and R⁴),

$-N(R^{26})C(O)O(CH_2)_p-$ or $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ (in which latter two groups, the $N(R^{26})$ group is attached to the carbon atom bearing D and R^4);

m, n and p independently represent 0, 1, 2, 3 or 4;

q represents 0, 1 or 2;

5 R^{25} represents H, C_{1-6} alkyl or $C(O)R^{27}$;

R^{26} represents H or C_{1-6} alkyl;

R^{27} represents H, C_{1-6} alkyl, Het^4 or $-(CH_2)_r$ -aryl (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated (as appropriate) by one or more substituents selected from -OH, cyano, halo, amino, nitro, C_{1-6} alkyl

10 and/or C_{1-6} alkoxy);

Het^4 represents a five to ten-membered heterocyclic ring containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, and which also optionally includes one or more =O substituents;

r represents 0, 1, 2, 3 or 4;

15

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof;

provided that:

(a) R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} do not all simultaneously represent H;

20 (b) R^{5a} and R^{5b} do not represent C_{1-3} alkyl when R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} all represent H; and

(c) when D represents -OH or $-(CH_2)_cN(R^{10})R^{11}$ in which c represents 0, then:-

(i) A does not represent $-N(R^{25})(CH_2)_m-$, $-O(CH_2)_m-$ or
25 $-(CH_2)_mC(H)(OR^{25})(CH_2)_n-$ (in which n is 0); and/or

(ii) p does not represent 0 when B represents $-(CH_2)_pN(R^{26})-$,
 $-(CH_2)_pS(O)_q-$ or $-(CH_2)_pO-$.

2. A compound as claimed in Claim 1, wherein R^1 represents optionally substituted $-(CH_2)_a$ -phenyl, in which a is 0, 1, 2 or 3, or optionally substituted, optionally unsaturated, linear, branched or cyclic, C_{1-8} alkyl (which latter group may also be interrupted by an oxygen atom).
- 5
3. A compound as claimed in Claim 1 or Claim 2, wherein R^2 represents H.
4. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^3
- 10 represents H.
5. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^4 represents H or C_{1-3} alkyl.
- 15 6. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{5a} and R^{5b} either both represent H or both represent methyl.
7. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} and R^{5f} independently represent H or C_{1-2} alkyl.
- 20 8. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein R^6 represents one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl (which alkyl group is optionally terminated by a $N(H)C(O)OR^{20a}$ group (in which R^{20a} represents C_{1-5} alkyl)), cyano, nitro, amino, $C(O)N(H)R^{21}$ and/or
- 25 $-N(H)S(O)_2R^{23}$.
9. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein X represents O.

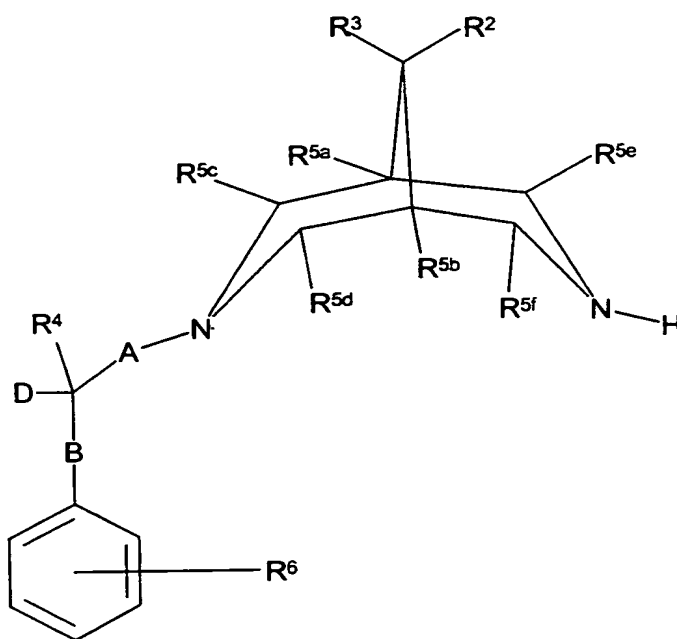
10. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein A represents a single bond or linear, or branched, C₁₋₄ alkylene (which group is also optionally interrupted by O).
- 5 11. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein B represents a single bond, C₁₋₄ alkylene, -(CH₂)_pO- or -(CH₂)_pN(R²⁶)- (in which latter two cases p is 1, 2 or 3).
- 10 12. A compound as claimed in any one of the preceding claims, wherein D represents H, OR⁹ (in which R⁹ represents H, C₁₋₃ alkyl or optionally substituted phenyl) or N(H)R¹⁰ (in which R¹⁰ represents H or C₁₋₄ alkyl).
- 15 13. A pharmaceutical formulation including a compound as defined in any one of Claims 1 to 12 in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.
14. A pharmaceutical formulation for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia, comprising a compound as defined in any one of Claims 1 to 12.
- 20 15. A compound as defined in any one of Claims 1 to 12 for use as a pharmaceutical.
16. A compound as defined in any one of Claims 1 to 12 for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.
- 25 17. The use of a compound as defined in any of one Claims 1 to 12 as active ingredient in the manufacture of a medicament for use in the prophylaxis or the treatment of an arrhythmia.

18. The use as claimed in Claim 17, wherein the arrhythmia is an atrial or a ventricular arrhythmia.

5 19. A method of prophylaxis or treatment of an arrhythmia which method comprises administration of a therapeutically effective amount of a compound as defined in any one of Claims 1 to 12 to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

10 20. A process for the preparation of a compound of formula I as defined in Claim 1 which comprises:

(a) reaction of a compound of formula II,



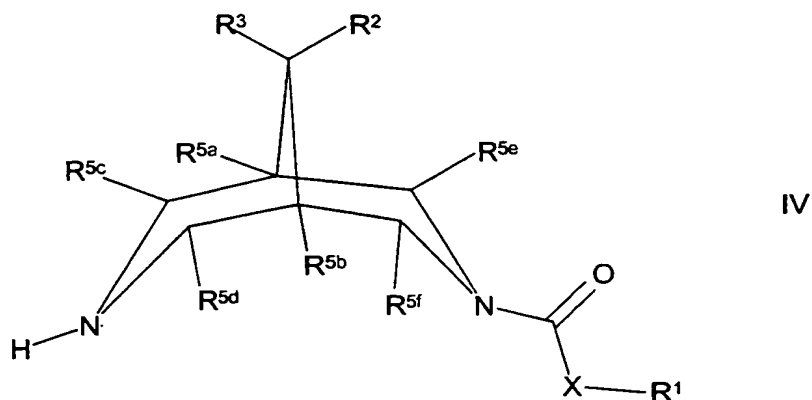
15 wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B and D are as defined in Claim 1 with a compound of formula III,



III

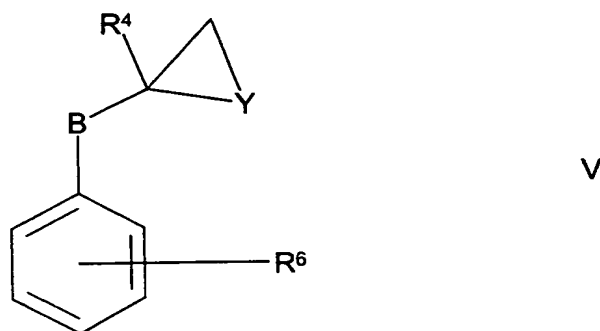
wherein L^1 represents a leaving group and R^1 and X are as defined in Claim 1;

(b) for compounds of formula I in which A represents CH_2 and D represents $-\text{OH}$ or $-\text{N}(\text{H})\text{R}^{10}$, wherein R^{10} is as defined in Claim 1, reaction of a compound of formula IV,



5

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} and X are as defined in Claim 1, with a compound of formula V,



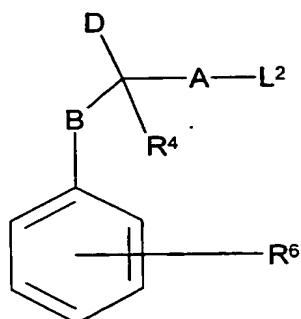
10

wherein Y represents O or $\text{N}(\text{R}^{10})$ and R^4 , R^6 , R^{10} and B are as defined in Claim 1;

(c) reaction of a compound of formula IV, as defined above, with a compound of formula VI,

15

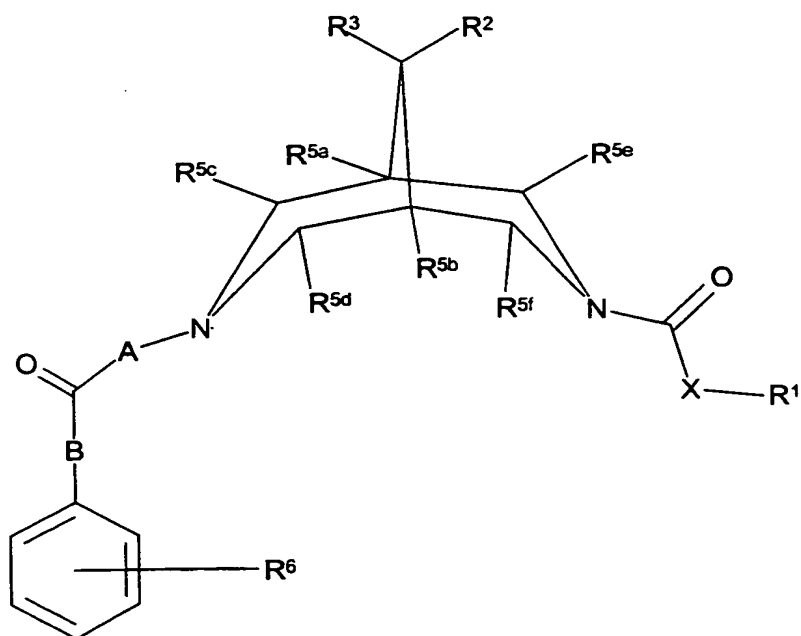
63



VI

wherein L^2 represents a leaving group and R^4 , R^6 , A, B and D are as defined in Claim 1;

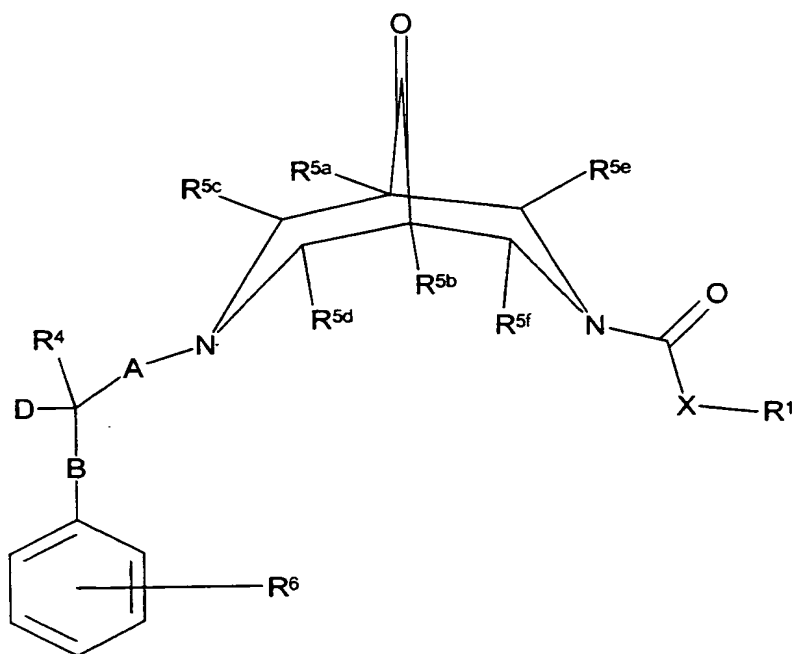
- 5 (d) for compounds of formula I in which D represents H or OH and R^4 represents H, reduction of a compound of formula VII,



VII

- 10 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B and X are as defined in Claim 1;

(e) for compounds of formula I in which one of R^2 and R^3 represents H or OH and the other represents H, reduction of a corresponding compound of formula VIII,



VIII

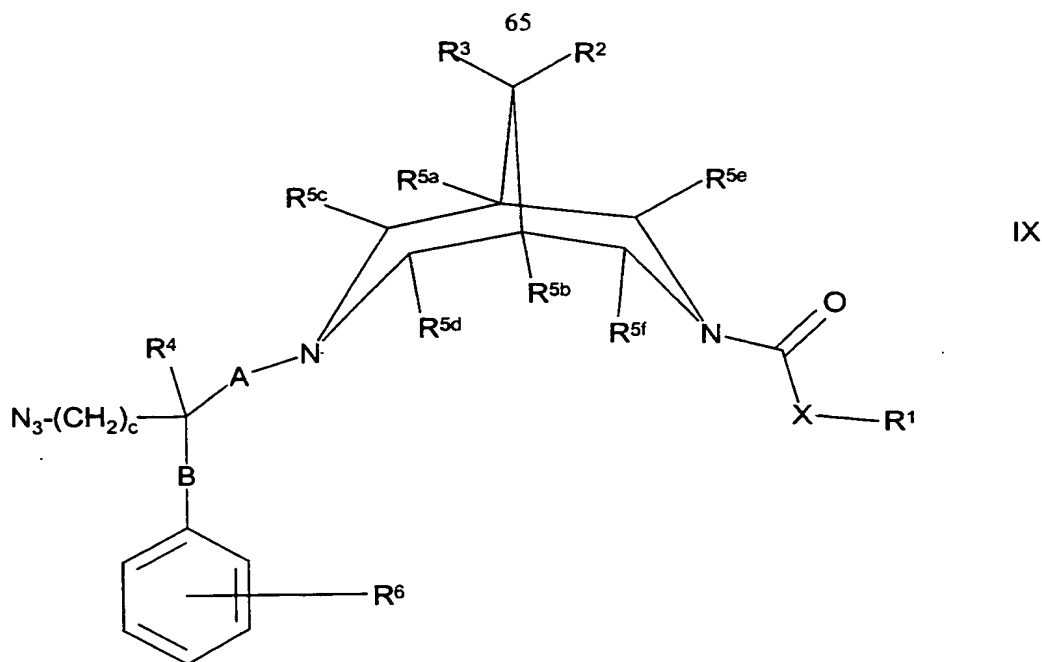
wherein R^1 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B, D and X are as
 5 defined in Claim 1;

(f) for compounds of formula I in which R^2 and/or R^3 represent $OC(O)R^8$ and R^8 is as defined in Claim 1; coupling of a corresponding compound of formula I in which R^2 and/or R^3 (as appropriate) represent OH and a compound of formula VIIIA,



wherein R^8 is as defined in Claim 1;

(g) for compounds of formula I in which D represents $-(CH_2)_cNH_2$,
 reduction of a corresponding compound of formula IX,



wherein c , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A , B and X are as defined in Claim 1;

- (h) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)NH(R^{17})$,
 5 in which R^{11} and R^{17} are as defined in Claim 1, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{20}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-N(R^{11})H$, in which R^{11} is as defined in Claim 1 except that it does not represent $C(O)R^{20}$ in which R^{20} is as defined in Claim 1, with a compound of formula X,



wherein R^{17} is as defined in Claim 1;

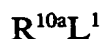
- (i) for compounds of formula I in which D represents $-N(H)[C(O)]_2NH_2$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-NH_2$ with oxalic acid diamide;
- (j) for compounds of formula I in which D represents $-N(R^{11})C(O)R^{18}$, in
 15 which R^{11} and R^{18} are as defined in Claim 1, except that R^{11} does not represent $C(O)R^{20}$, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents $-N(R^{11})H$, in which R^{11} is as defined in Claim 1 except that it does not represent $C(O)R^{20}$, with a compound of formula XI,



XI

wherein R^x represents a suitable leaving group and R^{18} is as defined in Claim 1;

- (k) for compounds of formula I in which D represents $-N(H)R^{10}$ and R^{10} is as defined in Claim 1 except that it does not represent H or $-C(NH)NH_2$,
5 reaction of a corresponding compound of formula I wherein D represents $-NH_2$ with a compound of formula XIA,



XIA

- wherein R^{10a} represents R^{10} as defined in Claim 1, except that it does not
10 represent H or $-C(NH)NH_2$ and L^1 is as defined above;

(l) for compounds of formula I which are bispidine-nitrogen N-oxide derivatives, oxidation of the corresponding bispidine nitrogen of a corresponding compound of formula I;

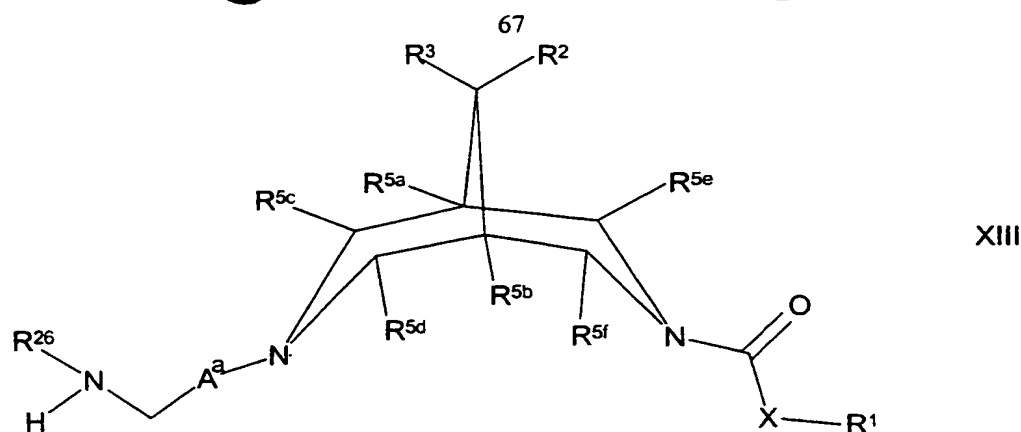
- (m) for compounds of formula I which are C_{1-4} alkyl quaternary ammonium
15 salt derivatives, in which the alkyl group is attached to a bispidine nitrogen, reaction, at the bispidine nitrogen, of a corresponding compound of formula I with a compound of formula XII,



XII

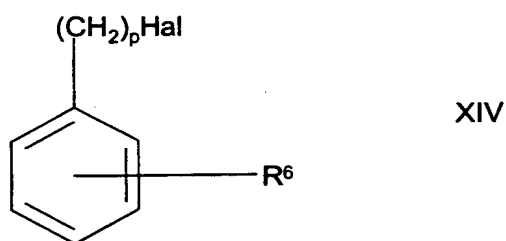
wherein R^a represents C_{1-4} alkyl and Hal represents Cl, Br or I;

- (n) for compounds of formula I in which D and R^4 both represent H, A
20 represents C_{1-6} alkylene, B represents $-N(R^{26})(CH_2)_p-$ and R^{26} and p are as defined in Claim 1, reaction of a compound of formula XIII,



wherein A^a represents C_{1-6} alkylene and R^1 , R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{26} and X are as defined in Claim 1 with a compound of formula XIV,

5



wherein R^6 and p are as defined in Claim 1 and Hal is defined above;

(o) reaction of a compound of formula II, as defined above, with a compound of formula XV,

10



wherein R^1 and X are as defined in Claim 1, in the presence of 1,1'-carbonyldiimidazole;

(p) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$ -aryl or optionally substituted

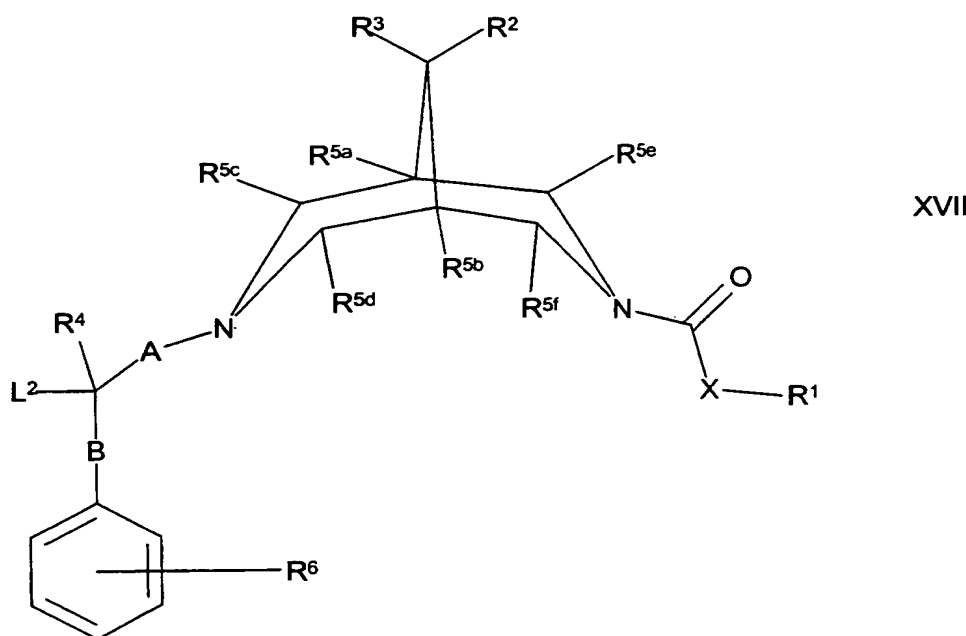
15

$-(CH_2)_d$ -Het², reaction of a corresponding compound of formula I, in which D represents OH with a compound of formula XVI,



wherein R^{9a} represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$ -aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$ -Het², and d and Het² are as defined in Claim 1;

- (q) for compounds of formula I in which R^9 represents optionally substituted C_{1-6} alkyl, optionally substituted $-(CH_2)_d$ -aryl or optionally substituted $-(CH_2)_d$ -Het², reaction of a compound of formula XVII,



- wherein L^2 is as defined above and R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , X, A and B are as defined in Claim 1 with a compound of formula XVI as defined above;

(r) for compounds of formula I in which R^9 represents $C(O)R^{12}$ and R^{12} is as defined in Claim 1, reaction of a corresponding compound of formula I in which D represents OH with a compound of formula XVIII,



wherein R^{12} is as defined in Claim 1;

- (s) for compounds of formula I in which one or both of R^2 and R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ in which one or both of R^{7a} and R^{7b} represents C_{1-6} alkyl, alkylation of a corresponding compound of formula I in which R^2

and/or R^3 represent $-N(R^{7a})R^{7b}$ (as appropriate) in which R^{7a} and/or R^{7b} (as appropriate) represent H, using a compound of formula XVIIIA,



wherein R^{7c} represents C_{1-6} alkyl and L^1 is as defined above;

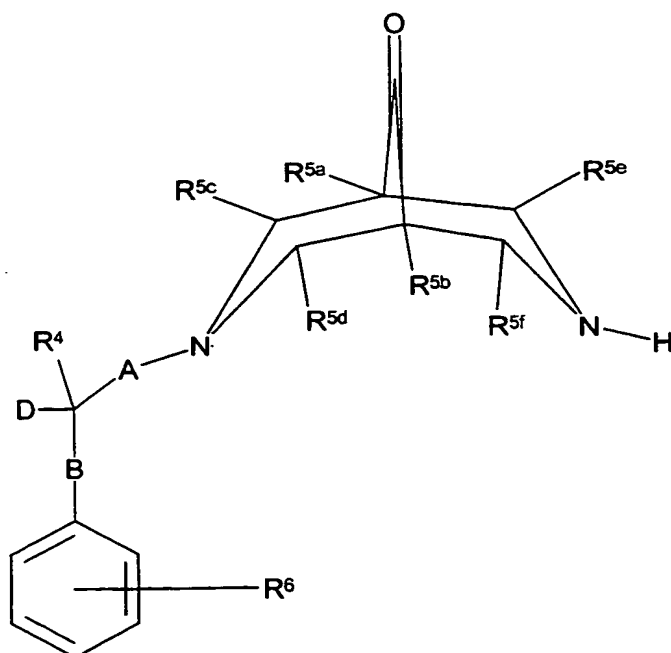
- 5 (t) conversion of one R^6 substituent to another; or
 (u) deprotection of a protected derivative of a compound of formula I as defined in Claim 1.

21. A compound of formula II as defined in Claim 20, or a protected
 10 derivative thereof.

22. A compound of formula IV as defined in Claim 20, or a protected
 derivative thereof.

15 23. A compound of formula VIII as defined in Claim 20, or a protected
 derivative thereof.

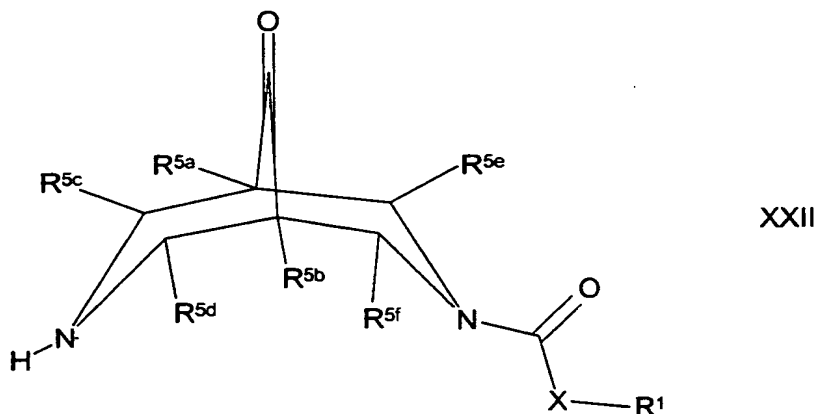
24. A compound of formula XX,



XX

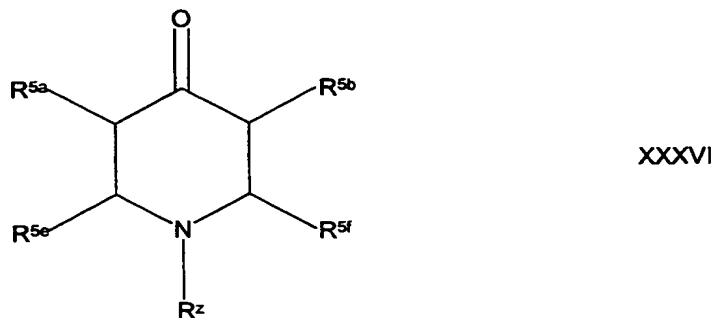
wherein R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^6 , A, B and D are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof.

25. A compound of formula XXII,



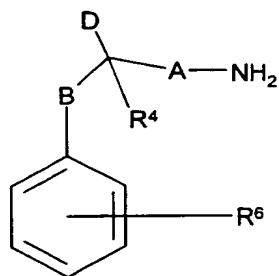
wherein R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} and X are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof.

26. A process for the preparation of a compound of formula VIII, XX, XXII or XXXV (as defined herein, in which, in all cases, R^{5c} and R^{5d} both represent H), which comprises reaction of a compound of formula XXXVI,



wherein R^2 represents H or $-C(O)XR^1$ and R^1 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} and X are as defined in Claim 1, or a protected derivative thereof, with (as appropriate) either:

(1) a compound of formula XXXVII,



XXXVII

or a protected derivative thereof, wherein R⁴, R⁶, A, B and D are as defined
5 in Claim 1; or

(2) NH₃ (or a protected derivative thereof),
in all cases in the presence of a formaldehyde.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 00/01252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 471/08, C07D 471/20, A61K 31/435
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0308843 A2 (BASF AKATIENGESSELLSCHAFT), 29 March 1989 (29.03.89)	1-20,21,24
A	--	22,23,25,26
A	EP 0306871 A2 (KALI-CHEMIE PHARMA GMBH), 15 March 1989 (15.03.89)	1-26
A	--	
A	WO 9107405 A1 (THE BOARD OF REGENTS OF OKLAHOMA STATE UNIVERSITY), 30 May 1991 (30.05.91)	1-26
A	--	
A	US 5786481 A (KENNETH DARRELL BERLIN ET AL), 28 July 1998 (28.07.98)	1-26
	--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 October 2000

Date of mailing of the international search report

26-10-2000

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Eva Johansson/Eö
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 00/01252

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 9931100 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 24 June 1999 (24.06.99) -- -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE00/01252

B x I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See PCT Rule 39.1.(iv) : Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).:

B x II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/SE 00/01252

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP	0308843	A2	29/03/89	SE 0308843 T3 DE 3732094 A DE 3886327 D JP 1102078 A US 4959373 A	 06/04/89 00/00/00 19/04/89 25/09/90
EP	0306871	A2	15/03/89	AU 605904 B AU 2200588 A DE 3730222 A DE 3886145 D DK 498988 A ES 2061580 T FI 884138 A HU 48248 A HU 198718 B IL 87714 D JP 1068372 A NO 884008 A NZ 226099 A PT 88381 A,B US 4912113 A ZA 8806619 A DD 282228 A DE 3730224 A	 24/01/91 23/03/89 30/03/89 00/00/00 10/03/89 16/12/94 10/03/89 29/05/89 28/11/89 00/00/00 14/03/89 10/03/89 26/07/90 30/06/89 27/03/90 30/05/89 05/09/90 23/03/89
WO	9107405	A1	30/05/91	US 5084572 A US 5110933 A	 28/01/92 05/05/92
US	5786481	A	28/07/98	US 5468858 A	21/11/95
WO	9931100	A1	24/06/99	AU 1795399 A NO 20003137 A SE 9704709 D ZA 9811130 A	 05/07/99 17/08/00 00/00/00 17/06/99



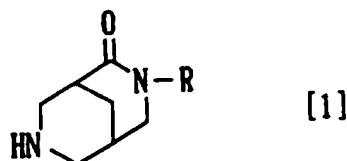
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

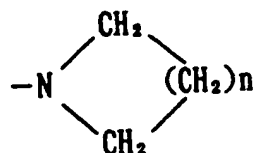
<p>(51) 国際特許分類6</p> <p style="text-align: center;">C07D 471/08, A61K 31/435</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/30372</p> <p>(43) 国際公開日 1996年10月3日(03.10.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP96/00742</p> <p>(22) 国際出願日 1996年3月21日(21.03.96)</p> <p>(30) 優先権データ</p> <p>特願平7/66497 1995年3月24日(24.03.95) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</p> <p>日本たばこ産業株式会社(JAPAN TOBACCO INC.)[JP/JP]</p> <p>〒105 東京都港区虎ノ門二丁目2番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者: および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ)</p> <p>小林孝次(KOBAYASHI, Koji)[JP/JP]</p> <p>〒487 愛知県春日井市石尾台六丁目12番17号 Aichi, (JP)</p> <p>織田一洋(ORITA, Kazuhiro)[JP/JP]</p> <p>浜田 淳(HAMADA, Atsushi)[JP/JP]</p> <p>稲葉隆之(INABA, Takashi)[JP/JP]</p> <p>阿部博行(ABE, Hiroyuki)[JP/JP]</p> <p>宮崎 将(MIYAZAKI, Susumu)[JP/JP]</p> <p>〒569 大阪府高槻市紫町1番1号</p> <p>日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP)</p>	<p>(74) 代理人</p> <p>弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime)</p> <p>〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル)</p> <p>Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国</p> <p>AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IS, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p style="text-align: right;">国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title: DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE DERIVATIVES AND INTERMEDIATES THEREOF, AND USE OF THE SAME, AND PROCESSES FOR PRODUCING THE SAME</p>		
<p>(54) 発明の名称 ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体、その中間体、その医薬用途及びそれらの製造方法</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of the formula (1) are described, wherein R¹ represents an optionally substituted heterocycle, optionally substituted alkyl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, alkyl or alkenyl, or -CO-R² (wherein R² represents alkyl, aralkyl or -NR⁴R⁵ (wherein R⁴ and R⁵ are the same or different and each represents alkyl, or R⁴ and R⁵ together with the nitrogen atom to which they are bonded from a group (c) (wherein n is 2 or 3)); intermediates thereof; and a nicotinic cholinergic agent containing the compound of formula (1). The compounds have a nicotinic cholinergic effect and a dopamine-releasing effect and are usable as a remedy for dementia such as Alzheimer's disease, a drug for relieving memory disorders, a remedy for central nerve degeneration diseases, and a drug for relieving cerebral function disorders.</p>		

(57) 要約

本発明は、一般式 [1]



(式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ (式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、mは0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。)又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



(nは2又は3を表す。)で表される基を形成する。)を表す。)で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体、その中間体、ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体を含むニコチン様コリン作動薬、中間体の製造方法及びジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体の製造方法に関する。

本発明化合物は、ニコチン様コリン作用及びドパミン放出作用を有し、アルツ

ハイマー病の改善剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレットで一旦にPCTが言語を固定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LC	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	FI	フィンランド	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BB	バルバドス	GA	ガボン	MD	モルドヴァ共和国	SN	セネガル
BE	ベルギー	GB	イギリス	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MC	モナコ	TD	チャド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	ML	マリ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MW	マラウイ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IS	アイスランド	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	JP	日本	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CH	スイス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン			VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国				
CN	中国	KZ	大韓民国				
CU	キューバ		カザフスタン				
CZ	チェッコ共和国						

明 細 書

ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体、その中間体、その医薬用途及びそれらの製造方法

技術分野

本発明は、ニコチン様コリン作動薬として有用な新規ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体に関するものであり、該誘導体はアルツハイマー病等の痴呆症治療剤、記憶障害改善剤、中枢神経変性疾患治療剤、脳機能障害改善剤として利用される。また本発明は、該ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体を製造するための新規中間体、中間体の製造方法及びジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体の製造方法に関する。

背景技術

近年高齢者にとって、痴呆やパーキンソン病は健康上の大きな問題である。特に、アルツハイマー病は痴呆症の中で最も治療が困難であるといわれている。米国国立老齢化研究所 (The National Institute of Aging) の報告によれば、米国における老年性痴呆患者のうち半数以上がアルツハイマー病であり、また 85 歳以上の人口の 40 % がアルツハイマー病にかかっている。

アルツハイマー病に代表される痴呆症の脳機能劣化の機序は、まだ全容が明らかになっていない。しかし、一部の痴呆症患者、特にアルツハイマー病患者の死後脳組織において、基底核領域から大脳皮質及び海馬へ投射するコリン作動性神経線維の減少が観察されている。Cholinergic System: Overview of the Cholinergic System (1994) から、痴呆症の治療には、コリンは重要で、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活薬が有望であると考えられている。

この系統機序に基づいて研究されてきた痴呆症治療剤、主としてアセチルコリンエステラーゼ阻害剤 (特開平 5-194397 号公報、特開平 5-900794 号公報、特開平 6-116237 号公報) とコリン作動薬 (特開平 2-72179 号公報、特開平 3-27377 号公報、特開平 3-86883 号公報) で

一方、パーキンソン病は、黒質－線条体ドパミン神経路が変性しドパミン含量が異常に低下することに起因すると考えられている。このため、パーキンソン病の治療には、低下したドパミン作用を活性化するか、または相対的に優位となったコリン作用を抑制する方法がとられてきた。

ニコチンが優れた認知機能改善作用や中枢神経変性抑制作用を有することは、タバコの煙中に含まれるニコチンが動物モデルの認知機能を促進すること [Levin et. al., Behav. Neurol. Biol., Vol. 53, 269. (1990)]、アルツハイマー病患者を対象としたパイロット試験において、障害を受けた認知機能をニコチンが改善すること [Sahakian et. al., Brit. J. Psych., Vol. 154, 797. (1989); Newhouse P. et. al., Psychopharmacol. Vol. 95, 171p (1988)]、喫煙者にアルツハイマー病及びパーキンソン病の発症頻度が低いこと [van Duijn et. al., Brit. Med. J., Vol. 304, 1490-1496. (1992)]、ニコチンが認知機能を改善すること [Janson et. al., Prog. Brain Res., Vol. 79, 267. (1989); Owman et. al., Prog. Brain Res., Vol. 79, 267. (1989)] から理解できる。さらに研究深いことは、ニコチンを急性に腹腔投与すると脳内ニコチン様アセチルコリン受容体数が増加すること [Marks et. al., J. Pharmacol. Exp. Therap., Vol. 235, 619-628. (1985)] が報告されている。

2

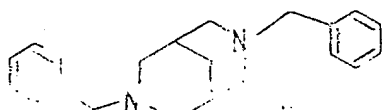
て研究されている〔特表平6-508143号公報、Arneric et. al., J. Pharmacol. Exp. Therap., Vol. 270, 310-318, (1994); Decker et. al., J. Pharmacol. Exp. Therap., Vol. 270, 319-328, (1994)〕。しかし、これらのニコチン様コリン作動薬の多くは体温低下、鎮静、血圧上昇、下痢などを引き起こす作用を併せ持つため、生体に好ましくない副作用を及ぼす[Benowitz et. al., Nicotine Psychopharmacology, Oxford University Press, 112-157, (1990)]。

発明の開示

本発明者等は上記課題を鑑み、中枢神経に選択的に作用し、末梢神経への副作用がない脳機能改善薬を探索すべく鋭意研究を行った。その結果、高いニコチン様コリン受容体結合性を有し、さらに末梢神経への副作用が少なく、かつドパミン放出作用を併せもつジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。また、本発明はジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を製造するために有用な中間体を提供する。さらに、本発明は中間体の製造方法、及び該中間体を用いて本発明のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を製造する方法を提供する。

なお、ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン骨格を有する化合物としては、例えば抗不整脈薬として次式

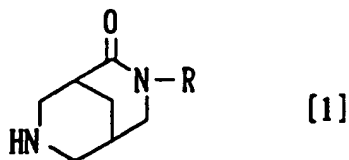
。



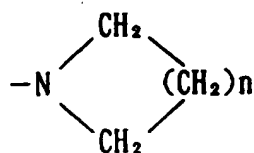
で示される化合物等が知られている〔特開第511093号公報〕。しかしこれはN位における置換基が本発明のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体と異なる。

本発明は、新規ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体及びその中間体、ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体を含有するニコチン様コリン作動薬、中間体の製造方法及びジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体の製造方法に関する。より詳しくは、下記(1)ないし(28)に示す通りである。

(1) 一般式 [1]



〔式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ （式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。）又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



（ n は2又は3を表す。）で表される基を形成する。）を表す。）を導す。）で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(2) Rが $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m-\text{R}^2$ （式中、 R^1 、 m 及び R^2 は前記(1)と同様であり。）で示される(1)のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(3) R^1 が水素原子である(2)のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(4) R^2 が置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいシクロアルキル基である前記(3)のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(5) 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン-3-カルボン酸ベンジルアミド、

- 3-[(S)-1-フェニルエチルカルバモイル]-3,7-ジアザビシクロ
[3.3.1]ノナン-2-オン、
- 3-[(R)-1-フェニルエチルカルバモイル]-3,7-ジアザビシクロ
[3.3.1]ノナン-2-オン、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(1-ナフチル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
フェニルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(2-メトキシフェニル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(3-メトキシフェニル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(4-メトキシフェニル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-メチルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-エチルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-tert-ブチルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-イソプロピルアミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(4-クロロベンジル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(3-クロロベンジル)アミド、
- 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

- (2-クロロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フルオロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-フルオロベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-メチレンジオキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジメチレンジオキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジ(ベンジルオキシ)ベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ベンジルオキシ-3-メトキシベンジル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミド、

- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロ-4-メトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-トリフルオロメチルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-ジメチルアミノベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-エトキシベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フェニルベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジクロロベンジル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-チエニル) メチルアミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-3-イル-メチル) アミド、
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

- (ピリジン-4-イル-メチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-2-イル-メチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-1-イル-メチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- フェネチルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシフェネチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシフェネチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシフェネチル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- プロピルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロプロピルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- イソブチルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロプロピルメチルアミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルプロペニル) アミド、
2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロブチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロペンチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロヘキシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロヘキシルメチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロペンチルメチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(4-ヒドロキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.
1] ノナン-2-オン、

3-(ピペリジン-1-カルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.
1] ノナン-2-オン、

3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-ピバロイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-ベンジルオキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナ
ン-2-オン、

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.
1] ノナン-3-カルボン酸-シクロペンチルアミド、

(1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-シクロペンチルアミド、

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミド、

(1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3, 4-ジメトキシベンジル)アミド、

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(4-メトキシベンジル)アミド、

(1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(4-メトキシベンジル)アミド、

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミド、

及び

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸-(3-フルオロ-4-メトキシベンジル)アミド

からなる群より選ばれる(1)記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

(6) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有する医薬。

(7) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有してなる医薬組成物。

(8) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるニコチン様コリン作動薬。

(9) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる野細胞におけるコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

(10) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

(11) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる中枢神経変性疾患治療剤。

(12) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる痴呆症治療剤。

(13) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳機能障害改善剤。

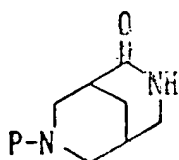
(14) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるパーキンソン病治療剤。

(15) 前記(1)ないし(5)のいずれかに記載のジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる認知機能改善剤。

(16) ニコチン様コリン作用を有するジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳細胞におけるコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

(17) ドパミン放出作用を有するジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる「ドパミン作用低下」による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

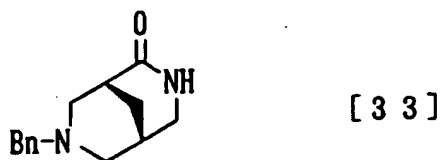
(18) 一般式[11]



[11]

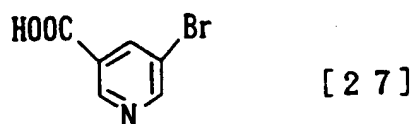
〔式中、Pはアミノ保護基である。〕で示されるジアザビシクロ[3.3.1]ノナン誘導体又はその塩。

(19) 次の工程を含むことを特徴とする式 [33]

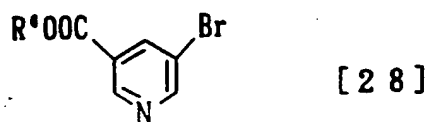


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンの製造方法。

(a) 式 [27]

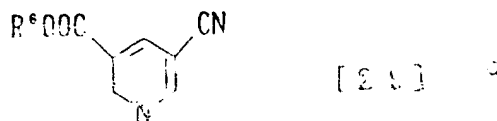


で示される5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



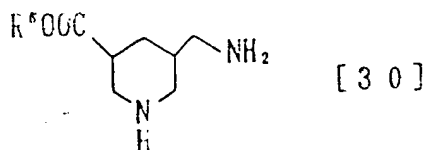
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式 [29]



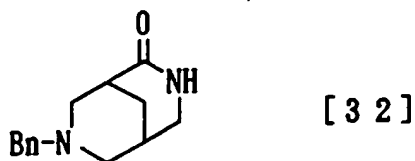
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [30]



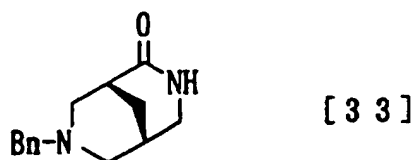
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [32]



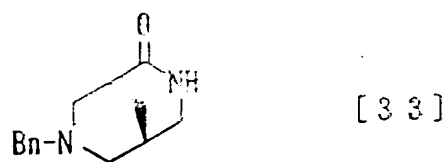
(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [33]



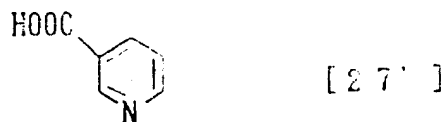
(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される (1P, 5S) - 7-ベンジル - 3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2-オンで行る。

(20) 次の工程を含むことを特徴とする式 [33]

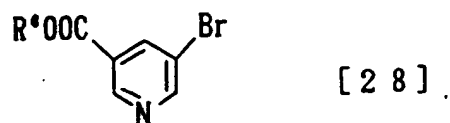


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される (1R, 5S) - 7-ベンジル - 3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2-オンの製造方法。

(a) 式 [27']

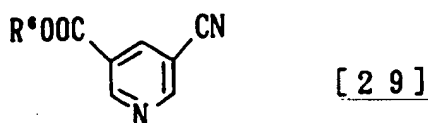


で示されるニコチン酸を下記式〔28〕



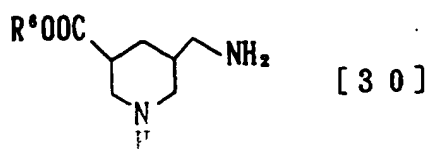
(式中、R' はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式〔29〕



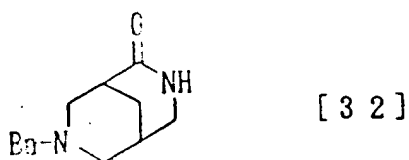
(式中、R' はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、
下記式〔30〕



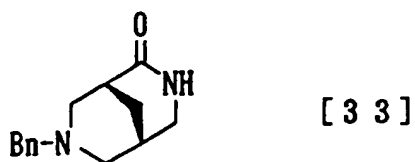
(式中、R' はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を開環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式〔31〕



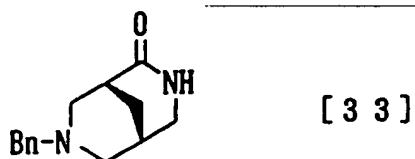
(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により異性化することにより、下記式〔32〕



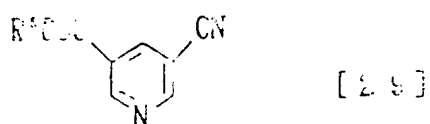
(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンを得る。

(21) 次の工程を含むことを特徴とする下記式[33]

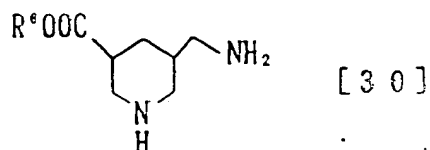


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンの製造方法。

(c) 式[29]

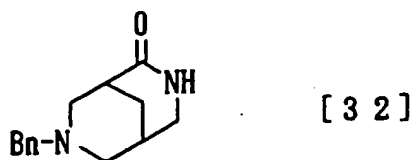


(式中、R⁶はアルキル基を表す。)で示されるマニチン酸誘導体の存在下、脱水縮合反応に付して、下記式[30]



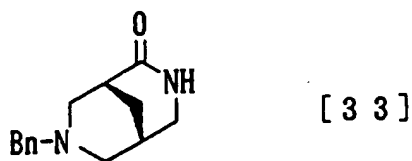
(式中、R⁶はアルキル基を表す。)で示されるマニチン酸誘導体の存在下、

(d) このピペリジン化合物を開環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式[33]



(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [33]

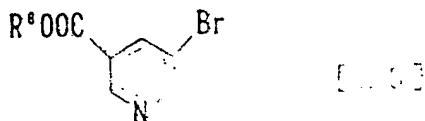


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される (1R, 5S) - 7-ベンジル - 3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを得る。

(22) 下記式 [27']

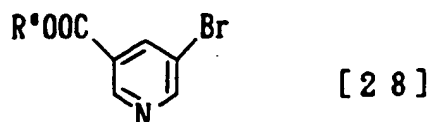


で示される化合物を、(22)で示される化合物と反応させ、5-ブロモニコチン酸クロリドを生成させ、これをアルコールと反応させることにより、下記一般式 [28]

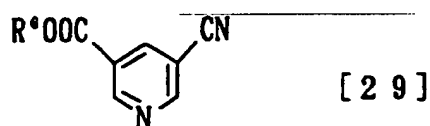


(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示される 5-ブロモニコチン酸エステルを製造する方法。

(23) 下記式 [28]

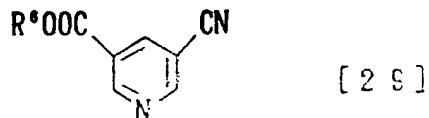


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物を、シアン化銅 (I) を用いてニトリル化反応に付した後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理して錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去し、結晶化することにより下記式 [2 9]

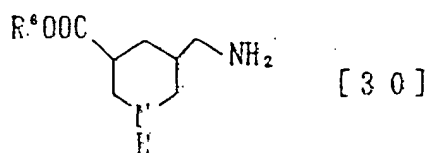


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を製造する方法。

(2 4) 下記式 [2 9]

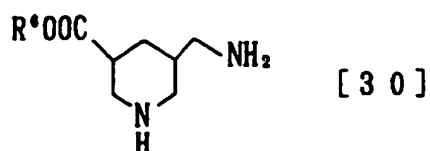


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を、酢酸中、ニトリル化剤としてシアン化銅 (I) を用いてニトリル化反応に付した後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理して錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去し、結晶化することにより下記式 [3 0]

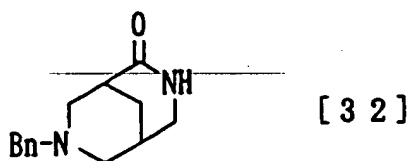


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物を製造する方法。

(2 5) 下記式 [3 0]

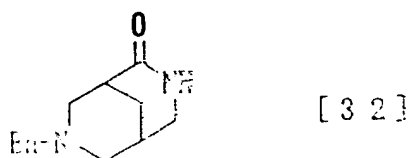


(式中、R' はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物を塩基を用いる閉環反応に付した後、生成物をワンポットでベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]



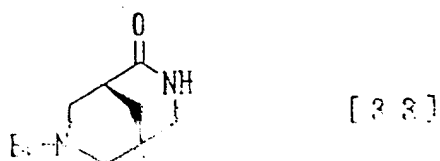
(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

(2 6) 下記式 [3 2]



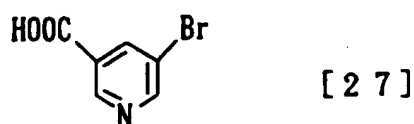
(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

オマー晶析法により光学分割することにより下記式 [3 3]

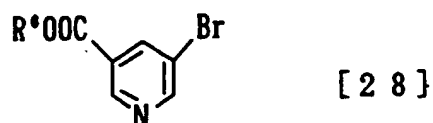


(式中、B n はベンジル基を表す。) で示される (1 R, 5 S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

(27) (a) 式 [27]

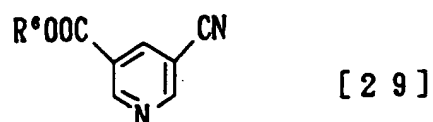


で示される 5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



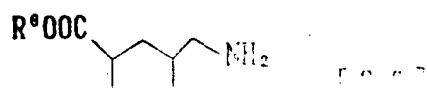
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式 [29]



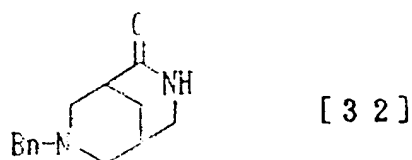
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [30]



(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示される化合物とし、

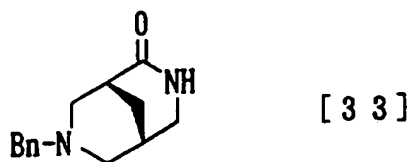
(d) このピペリジン化合物を開環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [32]



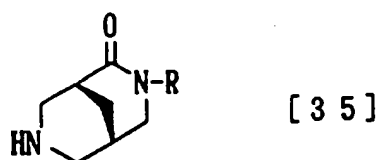
(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3.3.1]

ノナン化合物とし、

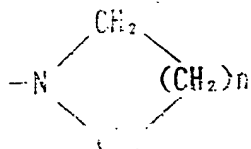
(e) このジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [33]



(式中、B nはベンジル基を表す。)で示される(1 R, 5 S) - 7 - ベンジル - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2 - オンを得る工程を経由することを特徴とする下記式 [35]

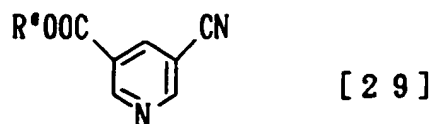


(式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)$ 。-R² (式中、R¹ は水素原子又はアルキル基を表し、mは0、1又は2を表し、R² は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はカルボキシ基等)又は $-\text{COOR}^2$ (式中、R² は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はカルボキシ基等)を表す。R³とR⁴は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はカルボキシ基等)を表す。R³とR⁴は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はカルボキシ基等)を表す。

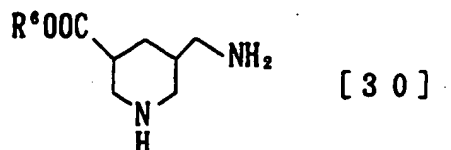


(nは2又は3を表す。)で表される型を形成する。)を表す。)と置換するで示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物の製造方法。

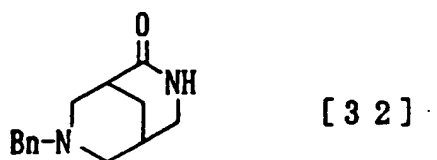
(28) (c) 下記式 [29]



(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [3 0]

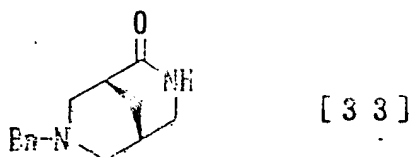


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、
(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]

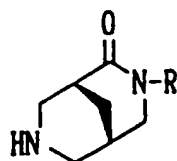


(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物を、水素添加反応に付して、下記式 [3 3] のジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン-2-オンを得る工程を経由すること

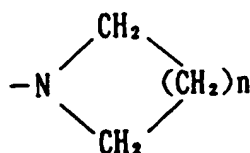


(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示される (1R, 2R, 3R, 4R, 5R, 6R, 7R) -2-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン-2-オンを得る工程を経由することを特徴とする下記式 [3 5]



[3 5]

〔式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)$ 、 $-\text{R}^2$ （式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。）又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



（ n は2又は3を表す。）で表される基を形成する。）を表す。）を表す。）で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体の製造方法。

次に、本明細書において使用する用語の意味は、以下の通りである。

「アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖又は分枝してもよいアルキル基であり、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、*tert*-ペンチル基、ネオペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基又は2-ヘキシル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1ないし4の直鎖又は分枝してもよい低級アルキル基であり、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基又は*tert*-ブチル基等である。

「アリール基」とは、具体的には、フェニル基、ビフェニル基、ナフチル基であり、好ましくはフェニル基である。

「複素環基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし3個の複素原子を含む5員ないし6員の芳香族複素環基、飽和複素環基又は不飽和複素環基を意味し、具体的にはチエニル基、フリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、モルホリノ基、ピリジル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、ピラニル基、チオピラニル基等である。好ましくはチエニル基、ピリジル基又はピペリジル基である。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし8の環状アルキル基であり、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基等が挙げられ、好ましくは炭素数3ないし6のシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等である。

「アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分枝してもよいアルケニル基を表し、例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1-シクロヘキセニル基、2-シクロヘキセニル基、3-シクロヘキセニル基、4-シクロヘキセニル基、5-シクロヘキセニル基、6-シクロヘキセニル基、1-シクロヘプテニル基、2-シクロヘプテニル基、3-シクロヘプテニル基、4-シクロヘプテニル基、5-シクロヘプテニル基、6-シクロヘプテニル基、7-シクロヘプテニル基、1-シクロオクチニル基、2-シクロオクチニル基、3-シクロオクチニル基、4-シクロオクチニル基、5-シクロオクチニル基、6-シクロオクチニル基、7-シクロオクチニル基、8-シクロオクチニル基等である。好ましくは炭素数2ないし4の直鎖又は分枝してもよいアルケニル基であり、例えばエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基又は3-ペンテニル基等である。特に好ましくはエテニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基又は3-ブテニル基である。

「アラルキルオキシ基」とは、アリール(C₁〜C₆)アルキルオキシ基であり、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ

ハロゲン原子（例えば塩素、フッ素）；アミノ基；低級アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ基）；ジ低級アルキルアミノ基（例えばジメチルアミノ基）；トリフルオロメチル基；メチレンジオキシ基；アラールキルオキシ基（例えばベンジルオキシ基）である。ここで低級とは特にことわりのない限り炭素数1～6、好ましくは炭素数1～4を意味する。置換されたアリール基の例としては、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3，4-ジヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-エトキシフェニル、3-エトキシフェニル、4-エトキシフェニル、3，4-ジメトキシフェニル、3，4，5-トリメトキシフェニル、4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3，4-ジクロロフェニル、3-クロロ-4-メトキシフェニル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、2-メチルアミノフェニル、3-メチルアミノフェニル、4-メチルアミノフェニル、2-ジメチルアミノフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、2-シクロアルキル（シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル）等が挙げられる。

ンスルホニル基、メタンスルホニル基、ベンゾルスルホニル基、フェニルスルホニル基）；アラルキル基（例えばベンジル基、4-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、4-ニトロベンジル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、ビス(4-メトキシフェニル)メチル基、トリチル基）；アシ

ル基（例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、オキサリル基、スクシニル基、ピバロイル基、2-クロロアセチル基、2-ブロモアセチル基、2-ヨードアセチル基、2, 2-ジクロロアセチル基、2, 2, 2-トリクロロアセチル基、2, 2, 2-トリフルオロアセチル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、ベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-メトキシベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、アダマンチルカルボニル基）；アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンチルオキシカルボニル基、イソベンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、2-クロロエトキシカルボニル基、2-ヨードエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロ-tert-ブトキシカルボニル基、ベンズヒドリルオキシカルボニル基、ビス-（4-メトキシフェニル）メトキシカルボニル基、フェナシルオキシカルボニル基、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル基、2-トリフェニルシリルエトキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基）；アルケニルオキシカルボニル基（例えばビニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、2-クロロ-2-プロ

[illegible]

基、tert-ブチルジメチルシリル基)；アルキルチオカルボニル基(例えばメチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、ブチルチオカルボニル基、tert-ブチルチオカルボニル基)；アラルキルチオカルボニル基(例えばベンジルチオカルボニル基)；フェノキシアセチル基；ホスホリル基(例えばジシクロヘキシルホスホリル基、ジフェニルホスホリル基、ジベンジルホスホリル基、ジ(4-ニトロベンジル)ホスホリル基、フェノキシフェニルホスホリル基)；ホスフィニル基(例えばジエチルホスフィニル基、ジフェニルホスフィニル基)である。好ましいアミノ保護基は、トルエンシルホニル基、ベンジル基、ホルミル基、アセチル基、2-クロロアセチル基、2, 2, 2-トリフルオロアセチル基、ベンゾイル基、イソプロポキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、フルオレニル-9-メトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等であり、特に好ましくはベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基又はベンジルオキシカルボニル基である。

「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、ヨウ素又はフッ素である。

「アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖又は分枝してもよいアルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。好ましくは、炭素数1ないし4の直鎖又は分枝してもよいアルコキシ基であり、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基等である。

「薬理上許容される塩」は、上記一般式[1]で示されるジアザリシクロ[3.5.1]ノナン誘導体と、薬理上許容される酸とを形成したものである。好ましい酸は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸である。例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等の無機酸

付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸との塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。また、場合によっては水和物あるいはエタノール溶媒和物であってもよい。

「ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体」とは、2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン骨格を有する化合物である。

前記工程(c)における「酸」とは、例えば塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、硝酸等の無機酸；酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、クエン酸、乳酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸等である。好ましくは塩酸、グルコン酸、硫酸、リン酸、シュウ酸、マロン酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸等であり、特に好ましくはジベンジル酒石酸である。

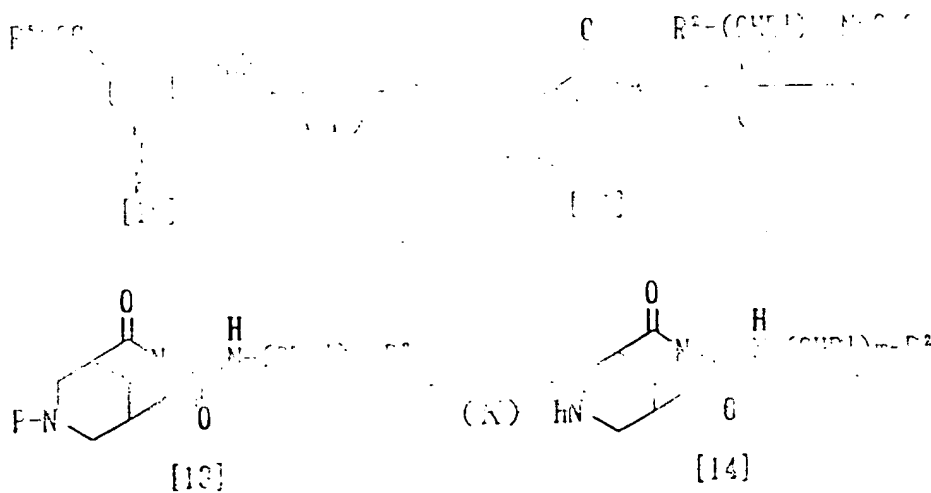
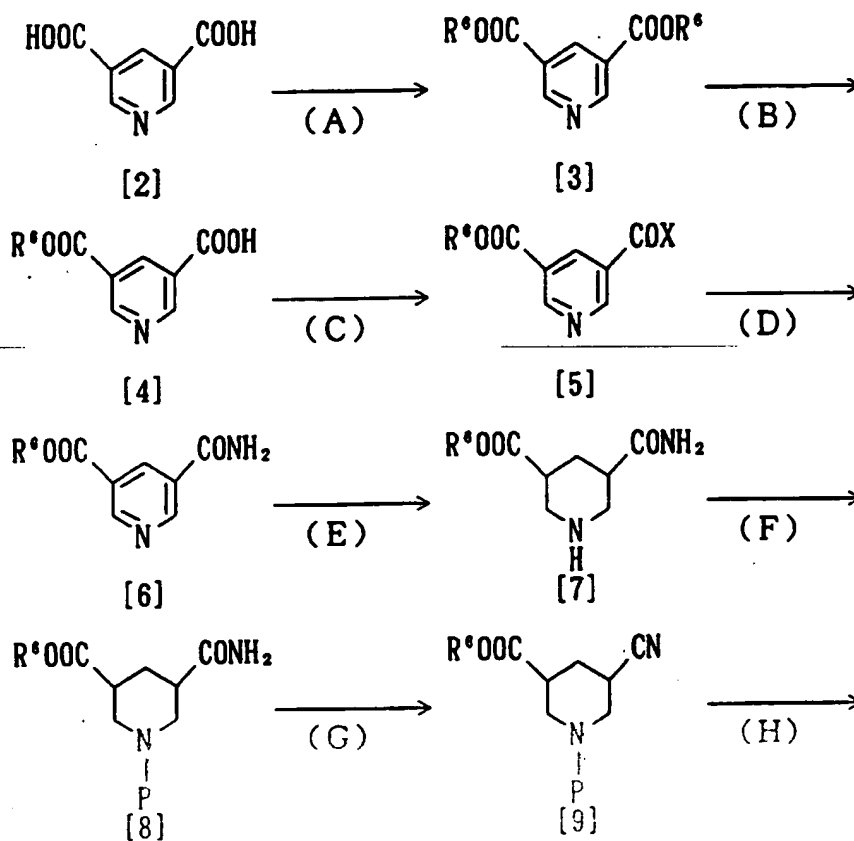
前記工程(c)及び工程(26)の製造方法において「化学活性な溶媒」とは、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、p-トルエン磺酸、カンファ-1-カルボン酸又はリンゴ酸等である。好ましくは酢酸、グリコール酸、p-トルエン磺酸、カンファ-1-カルボン酸等であり、特に好ましくはジベンジル酒石酸である。

前記(25)工程で用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール等である。

前記（２５）の製造方法における「塩基」とは、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基等である。好ましくはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等であり、特に好ましくはナトリウムメトキシド又はナトリウムエトキシドである。

本発明の化合物は例えば下記の方法によって製造することができるが、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではない。

製造方法 1



〔式中、 R^1 、 R^2 及び m は前記と同様であり、

X はハロゲン原子（例えば塩素、臭素、ヨウ素）、

R^6 はアルキル基（例えばメチル基、エチル基）、

P はアミノ保護基（例えばベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基）を表す。〕

製造方法 I

反応 (A)

化合物〔3〕は、化合物〔2〕をエステル化反応に付すことにより得られる。

例えば、化合物〔2〕を R^6 OH (R^6 はアルキル基) で示されるアルコール

(例えばメタノール、エタノール) 中、塩酸/1, 4-ジオキサン、硫酸等の酸を用い、室温から還流温度で反応させることによって、化合物〔3〕を得る。この際、モノエステル体である化合物〔4〕が一部生成し、これを単離することもできる。また化合物〔3〕は、化合物〔2〕を酸ハライド（例えば塩化チオニル、オキザリルクロリド）を用い、室温から還流温度で反応させることにより対応する酸ハライド誘導体とし、これを R^6 OH (R^6 はアルキル基) で示されるアルコール（例えばメタノール、エタノール）で反応させることによっても得られる。

反応 (B)

化合物〔3〕を、 R^6 OH (例えばメタノール、エタノール) で示されるアルコールと反応させることにより、化合物〔5〕を得る。

例えば、化合物〔3〕を、 R^6 OH (例えばメタノール、エタノール) 中、硫酸等の酸を用い、室温から還流温度で反応させることにより、化合物〔5〕を得る。

反応 (C)

化合物〔3〕を、 R^6 OH (例えばメタノール、エタノール) 中、硫酸等の酸を用い、室温から還流温度で反応させることにより、化合物〔5〕を得る。

ここで述べる不活性溶媒とは、反応を妨げることのない溶媒を意味する。以下についても同様である。又、化合物〔5〕を単離することなく次の反応 (D) に用いることもできる。

化合物〔5〕を -20°C から 40°C 、好ましくは -10°C から 0°C でアンモニアを含む不活性溶媒で処理することによって化合物〔6〕を得る。

化合物〔6〕をアルコール（例えばメタノール、エタノール）、酢酸、1，4-ジオキサン等の適当な溶媒中、ラネーニッケル、パラジウム-炭素、酸化白金、ロジウム-アルミナ等の通常、接触水素還元用に用いられる触媒の存在下、水素又は蟻酸アンモニウム等を水素源として、0℃から還流温度にて、常圧から200気圧下で還元することによって化合物〔7〕を得る。又、化合物〔7〕を単離することなく次の反応(F)に用いることもできる。

化合物〔7〕に常法によりアミノ保護基Pを導入することにより化合物〔8〕を得る。ここでアミノ保護基Pとしてはベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等が挙げられるが、反応を妨げない限りいかなるアミノ保護基であってもよい。例えばPがtert-ブトキシカルボニル基である場合、化合物〔1〕に1, 4-ジオキサン、水、N, N-ジメチルホルムアミド又はそれらの混合物等の溶媒中、カルボキシナトリウム、重曹、トリエタミルミン等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、水、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、室温で24時間攪拌する。

反応 (H) 、

化合物〔9〕を反応（E）と同様の方法で還元することにより化合物〔10〕を得る。あるいはアルコール（例えばメタノール、エタノール）中、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、ラネーニッケル又は塩化コバルト（II）の存在下、水素化ホウ素ナトリウムで化合物〔9〕を還元することによっても化合物〔10〕を得ることができる。又、化合物〔10〕を単離することなく次の反応（I）に用いることもできる。

反応 (1)

化合物〔10〕をアルコール（例えばメタノール、エタノール）中、水素化ナトリウム、ナトリウムアルコキシド（例えばナトリウムメトキシド）等の塩基の存在下あるいは非存在下、50℃から還流温度で反応させることにより化合物〔11〕を得る。

反応 (J)

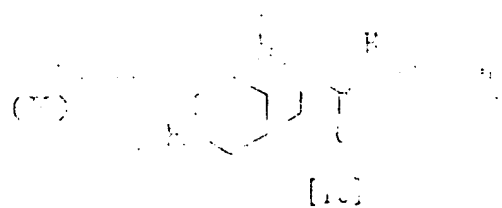
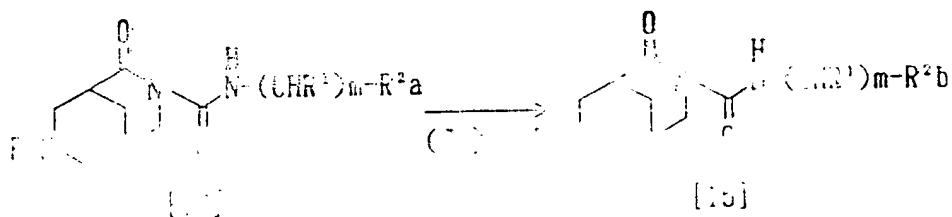
化合物〔11〕をトルエン、ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、カリウム-*t*-ブトキシド等の塩基の存在下又は非存在下、イソシアレート〔12〕と反応せしめ、室温で反応させ、生成物〔13〕を得る。本例以外にイソシアレート〔12〕は、(a)から得られるカルボン酸からジフェニル炭酸アジド等を用いた場合にも、S_N転位反応、付加消去反応により、同様に化合物〔13〕が得られる。

[illegible]

アミノ保護基Pが例えばベンジル基の場合、アルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）、酢酸、1, 4-ジオキサン等の適当な溶媒中、パラジウム-炭素、パラジウム黒、ラネーニッケル、酸化白金、ロジウム-アルミナ等の通常、接触還元を用いられる触媒の存在下、水素又はギ酸アンモニウム等を水素源として、0℃から還流温度にて、常圧から100気圧下で還元することによってアミノ保護基Pを除去できる。

また化合物[14]は、アミノ基を有する塩基性化合物であるため、必要に応じて、任意な酸との塩を形成させることができる。例えば、フマル酸塩の場合、アルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）、水、アセトン、酢酸エチル等の適当な溶媒中、化合物[14]とフマル酸を0℃から還流温度にて混合することによって、化合物[14]のフマル酸塩を得ることができる。

製造方法2



式(1)中のR¹は、

R²は、

R²aは水酸基で置換されたアリール基、水酸基で置換された複素環基又は水

R²bは水酸基で置換されたアリール基、水酸基で置換された複素環基又は水

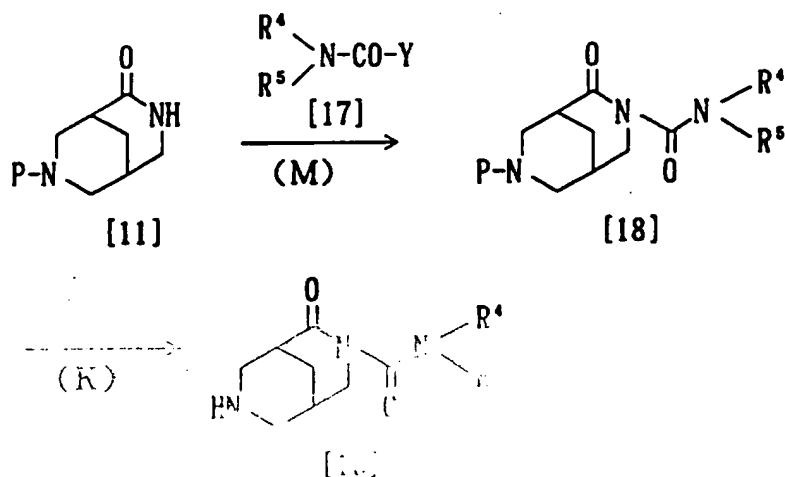
酸基で置換されたシクロアルキル基を表す。]

製造方法 2

反応 (L)

化合物 [13] のうち、 R^3 a がアラルキルオキシ基で置換された基の場合、反応 (E) で述べた還元的脱保護等、常法に従って脱保護することにより化合物 [15] を得ることができる。この化合物 [15] は反応 (K) によって化合物 [16] に導くことができる。

製造方法 3



ここで、 R^4 及び R^5 は前記化合物 [13] の場合と同様に定義される。

ここで、 Y は官能基（例えば、ヒドロキシル基、カルボキシ基、アミノ基、フェニル基、エトキシ基）のようである。

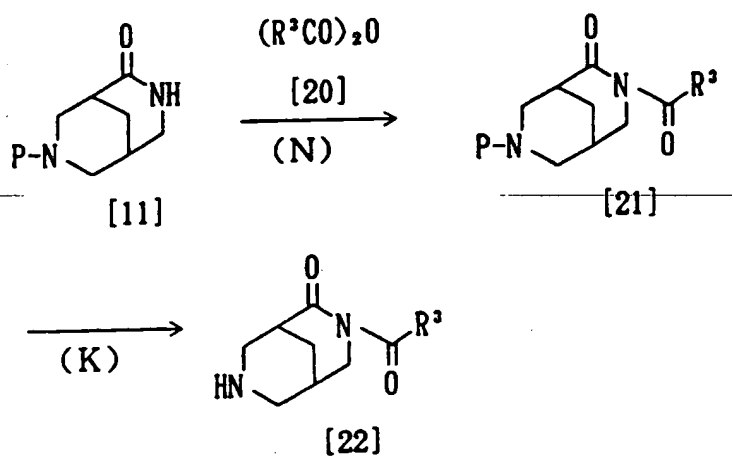
製造方法 3

反応 (M)

化合物 [11] をトルエン、ベンゼン、 N,N -ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、三エチルアンモニウム塩、有機酸等の塩基存在下、化合物 [17]（例えば、 N,N -ジシラフルカルボニルクロライド、ピペリジノカルボニルクロライド）と -20°C から還流温度、好ましく

は 0℃ から 40℃ で反応させることにより化合物 [18] を得る。この化合物 [18] は反応 (K) によって化合物 [19] に導くことができる。

製造方法 4

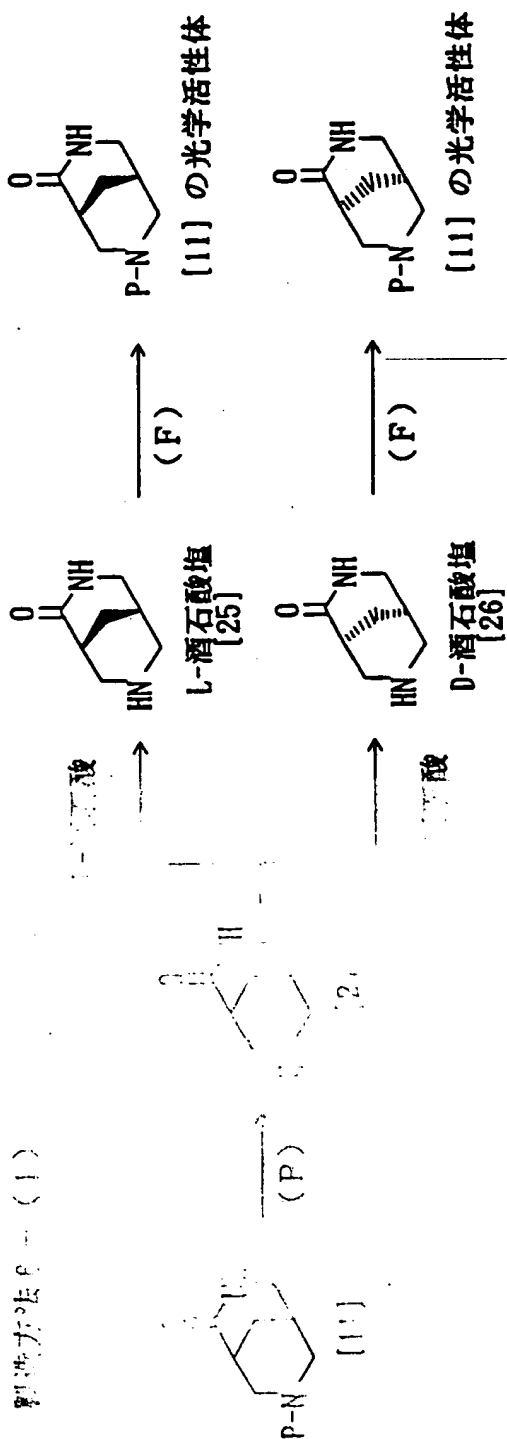


〔式中、 R^3 は前記と同様であり、P はアミノ保護基を表す〕

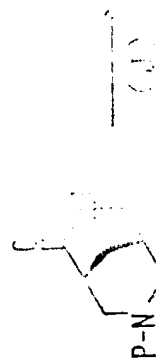
製造方法 4

反応 (N)

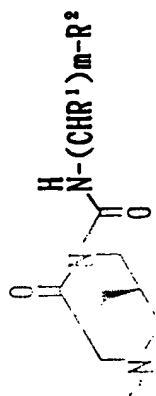
化合物 [11] を無溶媒又は不活性溶媒中、過酸化物 [20] (例えば過酸) と反応させることにより、化合物 [21] を得る。この化合物 [21] は反応 (K) によって化合物 [19] に導くことができる。



製造方法 (2)

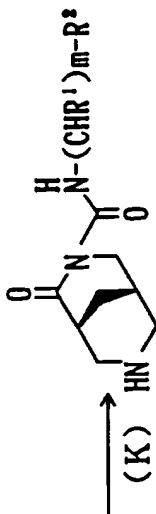


[11] の光学活性体

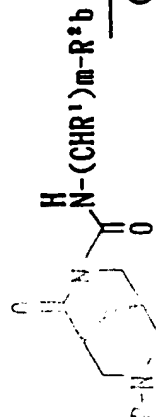


[13] の光学活性体

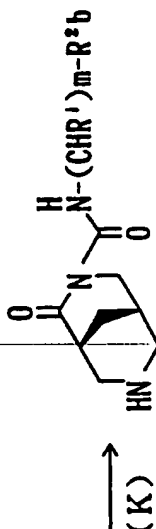
(14) (15) がアラルキルオキシ基で置換された基の場合



[14] の光学活性体

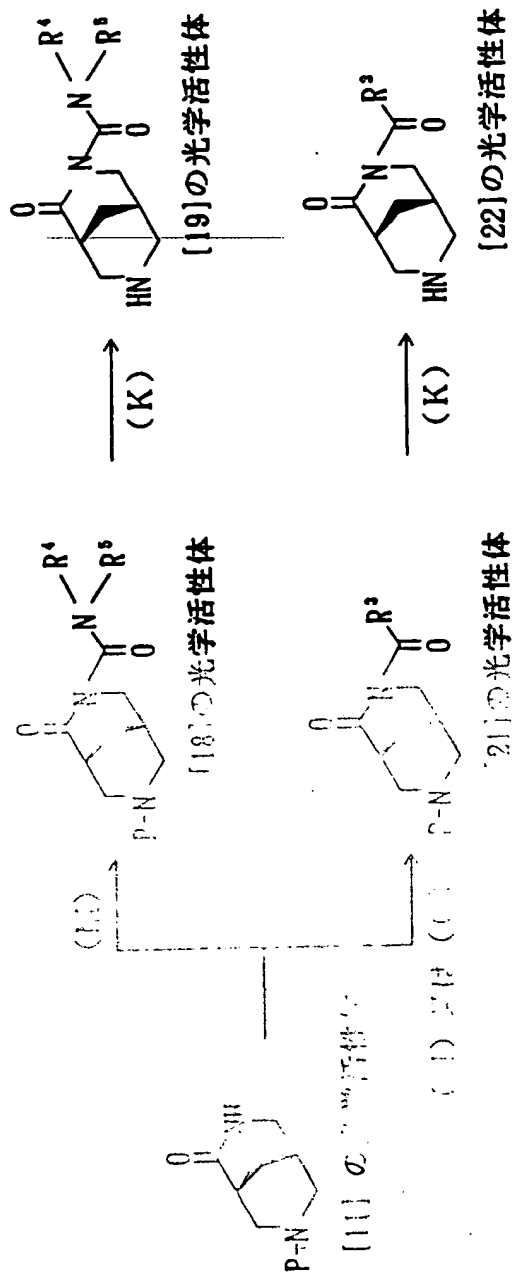


[15] の光学活性体

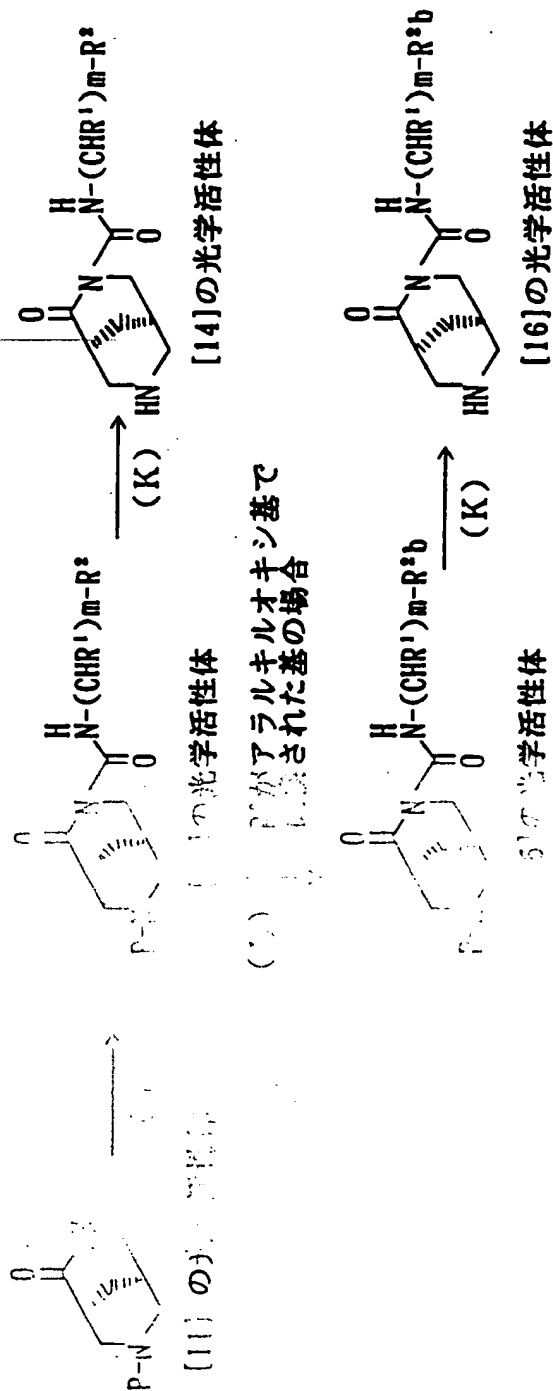


[16] の光学活性体

製造方法 (3)

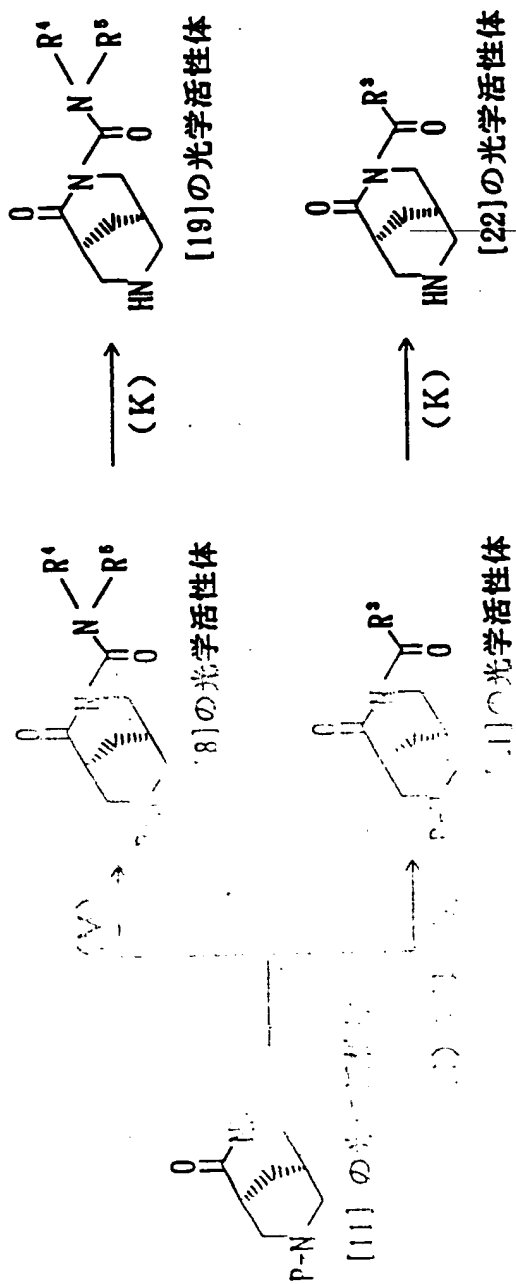


製造方法 6 -- (4)



(*) Pがアルキルオキシ基で置換された基の場合

製造方法 C - (5)



〔式中、Pはアミノ保護基を表し、 R^1 、 R^2 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びmは前記と同様である。〕

製造方法6-(1)～(5)

反応(P)

化合物〔11〕を反応(K)と同様な方法によって脱保護することにより化合物〔24〕を得ることができる。この化合物〔24〕は、適当な溶媒(例えば、メタノール、エタノール等のアルコール、水)又はそれらの混合物を再結晶溶媒として用い、光学活性な酸(例えばL-酒石酸及びD-酒石酸)を用いるジアステレオマー晶析法によってそれぞれ対応する光学活性な塩、化合物〔25〕と〔26〕に分離することができる。この化合物〔25〕と〔26〕から反応(F)によってそれぞれ対応するアミノ保護体、即ち化合物〔11〕の光学活性体を得ることができる。化合物〔11〕の光学活性体から前記の製造方法1～5と同様にして対応する光学活性な化合物〔14〕、〔16〕、〔19〕又は〔22〕を得ることができる。

製造方法 7

反応 (Q)

化合物〔28〕は化合物〔27〕をエステル化反応に付すことにより得られる。例えば、化合物〔27〕を R^1OH (R^1 は前記と同じ) で示されるアルコール (例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール) 中、塩酸、硫酸等の酸を用い、室温から還流温度で反応させることにより化合物〔28〕を得る。

反応 (Q'))

化合物〔28〕はニコチン酸〔化合物〔27'〕〕から製造することもできる。ニコチン酸、臭素及び塩化チオニルをベンゼン、クロロベンゼン、1, 2-ジクロロベンゼン、ベンゾニトリル、ニトロベンゼン等の適当な溶媒中、又は無溶媒で、好ましくは窒素雰囲気下、室温から200℃で反応させて5-ブロモニコチン酸クロリドを生成させる。ここに R^6-OH (R^6 は前記と同じ) で示されるアルコール (例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール) を加えて、室温から還流温度で反応させることにより、化合物〔28〕と臭化水素と臭素の塩を得る。反応液を炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基で塩基性とした後、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の還元剤で処理することにより化合物〔28〕を得る。

「ニコチン酸」(Nicotinic Acid) (28) (1977) には記載の方法、すなわち「ニコチン酸からニコチン酸ニコチン酸(27)を製造し、これを加水分解してニコチン酸(28)を得る」とあり、
 として、この「ニコチン酸」を製造する方法として「ニコチン酸(27)を加水分解してニコチン酸(28)を得る」とあり、
 (付名称【28】)を得る方法として記載した。すなわち「ニコチン酸(27)を加水分解してニコチン酸(28)を得る」とあり、
 「ニコチン酸(27)を加水分解してニコチン酸(28)を得る」とあり、
 直接、化合物【28】を製造することができる。

反応 (R)

J. Org. Chem., 26, 2522 (1961) に記載の方法と同様にして、化合物〔28〕とシアン化銅（I）をジメチルホルムアミド、ジメチルア

セトアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホリルアミド、ピリジン、キノリン等の適当な溶媒中、好ましくは窒素雰囲気下、室温から還流温度で反応させることによって化合物〔29〕を得る。この反応の後処理は、ニトリル化反応後、反応液を次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理してハロゲン化銅（臭化銅）と目的のニトリル化合物との錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去することによって行う。得られた粗生成物を、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）又は水等の適当な溶媒、若しくはそれらの混合溶媒より結晶化することにより、化合物〔29〕が得られる。

あるいは、Bull. Chem. Soc. Jpn., 48, 3298 (1975) に記載のパラジウム触媒を用いたニトリル化反応、又はBull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985 (1988) に記載のニッケル触媒を用いたニトリル化反応等の方法により、化合物〔28〕をニトリル化して化合物〔29〕が得られる。

反応(S)

化合物〔29〕をアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）等の適当な溶媒中、好ましくは窒素雰囲気下、室温から還流温度で反応させることによって化合物〔30〕を得る。この反応の後処理は、反応液を次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理してハロゲン化銅（臭化銅）と目的のニトリル化合物との錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去することによって行う。得られた粗生成物を、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）又は水等の適当な溶媒、若しくはそれらの混合溶媒より結晶化することにより、化合物〔30〕が得られる。

反応(T)

化合物〔30〕をアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）等の適当な溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナ

トリウム等の塩基を用いて、室温から還流温度で反応させることにより化合物〔31〕を得る。

化合物〔31〕は単離することなしに、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）等の適当な溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、メトキシベンジルクロリド等のアラルキルハライド等と反応させることにより、化合物〔32〕を得ることもできる。

反応 (U)

化合物〔32〕をアルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール）又は水等の適当な溶媒、若しくはそれらの混合溶媒を用いて、光学活性な酸（例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、カンファースルホン酸、リンゴ酸等）を用いるジアステレオマー晶析法によって、光学分割することにより、光学活性な化合物〔33〕を得る。式〔33〕で示される（1R, 5S）光学活性体を製造するには、ジトルオイル-L-酒石酸、ジベンゾイル-L-酒石酸等の光学活性な酸を用いることができる。

[illegible]

率的に低コストで製造することができる方法である。

単離、精製は各反応毎に行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

一般式〔１〕で示される本発明化合物には、不斉炭素に基づく立体異性体が存在しうるが、そのような異性体及びそれらの混合物はすべて本発明の範囲に含まれる。

ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体は、ニコチン様コリン作用及びドパミン放出作用を有し、ニコチン様コリン作動薬あるいはドパミン作動薬として有用である。従って、当該ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体は脳細胞におけるコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬として、あるいはドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬として用いることができる。詳細には、当該ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体はアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、ピック病等の中枢神経変性疾患の治療、脳機能障害の改善等に利用することができ、特に記憶障害改善作用を有することから痴呆症に代表される記憶障害の改善薬として用いることができる。かかるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体は、前記一般式〔1〕で示される化合物に限定されるものではなく、2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン骨格を有する化合物を包含する。好ましくは、ジアザビシクロ〔3.

[illegible]

... ..

のような炭水化物は、ステアリン酸、アネシリン、グリセ、ラノリン、セバチン酸、

上混合して錠剤、片剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル

水、アルコール、エタノール製、エリキシル製、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の

形骸による鑑別 計経口又は外用投与（同所投与）により投与することによって、

形態により鞋口、非鞋口又は非用区号（局所使用）

投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物ならびに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当たりジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体（好ましくは一般式〔1〕で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体）を0. 1mg～1000mg、特に1mg～300mgを投与するのが好ましい。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、実施例及び表中で使用する略号は以下の意味を示す。

¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴スペクトル
MS	質量分析スペクトル
FAB MS	高速原子衝撃質量分析スペクトル
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
Me	メチル
Et	エチル
Pr	プロピル
Bn	ベンジル

例1

1, 4-ジシアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体（1. 0g）を、1, 4-ジシアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体の合成法（例1）に従って合成した。

例2

1, 4-ジシアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体（1. 0g）を、1, 4-ジシアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体の合成法（例1）に従って合成した。

N-塩化カルシウム（1. 4-ジシアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体）を、1, 4-ジシアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体の合成法（例1）に従って合成した。油を抽出し、飽和食塩水に注ぎ、石油エーテルに抽出した後、乾燥剤（無水硫酸ナトリウム）で乾燥後、石油エーテル（210g）を待た。

b) ピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノエチルエステル

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸ジエチルエステル (219g) のエタノール (1500ml) 溶液に、氷冷下、水酸化カリウム (64.8g) の水溶液 (360ml) を滴下し、室温で 25 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水 (500ml) を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に酢酸 (56.2ml) を加え、4℃で 46 時間放置することにより、結晶として表題化合物 (124g) を得た。

c) 5-カルバモイルニコチン酸エチルエステル

ピリジン-3, 5-ジカルボン酸モノエチルエステル (124g) に、氷冷下、塩化チオニルを加え、1 時間加熱還流した。反応液を濃縮し、残渣を氷冷下、ベンゼン (500ml) 及び 28% アンモニア水 (500ml) の混合物に加えることにより、結晶として表題化合物 (88.5g) を得た。

d) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-カルバモイルピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

5-カルバモイルニコチン酸エチルエステル (88.5g) の酢酸 (500ml) 懸濁液に酸化白金 (4.25g) を加え、水素雰囲気下 (3 気圧)、60℃で 6 時間攪拌した。反応液を濾過、濃縮した。残渣を 1,4-ジオキサン (600ml) 及び水 (600ml) の混合物で洗浄し、氷冷下、28% アンモニア水 (500ml) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を氷冷下、ベンゼン (500ml) 及び 28% アンモニア水 (500ml) の混合物に加えることにより、結晶として表題化合物 (61.2g) を得た。

e) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-カルバモイルニコチン酸エチルエステル

1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-カルバモイルニコチン酸エチルエステル (13.2g) を氷冷下、水酸化カリウム (1.2g) の水溶液 (100ml) に溶解し、室温で 24 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を氷冷下、ベンゼン (500ml) 及び 28% アンモニア水 (500ml) の混合物に加えることにより、結晶として表題化合物 (61.2g) を得た。

f) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-シアノピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル (61.2g)の酢酸 (500ml)溶液に酸化白金 (3.06g)を加え、水素雰囲気下 (3気圧)、室温で3時間攪拌した。反応液を濾過後濃縮し、残渣をメタノール (600ml)に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (60% dispersion in oil, 25.0g)を加え、18時間加熱還流した。反応液を濃縮し、5%硫酸水素カリウム水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、水で順次洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノールの混合溶媒) にて精製し、表題化合物 (34.1g)を得た。

g) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸ベンジルアミド

7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン (1.00g)のトルエン (10ml)溶液にベンジルイソシアネート (0.616ml)を加え、80℃にて3時間加熱した。反応液を濃縮してシリカゲル

カラムで精製した。得られた化合物は、¹H NMR (CDCl₃)で確認された。反応液を濃縮してシリカゲルカラムで精製した。得られた化合物は、¹H NMR (CDCl₃)で確認された。反応液を濃縮してシリカゲルカラムで精製した。得られた化合物は、¹H NMR (CDCl₃)で確認された。

実施例1と同様の方法で、次の化合物を合成した。

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
フェニルアミド塩酸塩 (実施例 2)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-メチルアミド塩酸塩 (実施例 3)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-エチルアミド塩酸塩 (実施例 4)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-tert-ブチルアミド塩酸塩 (実施例 5)

実施例 6

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
(2-メトキシフェニル) アミドフマル酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (2-メトキシフェニル) アミド

実施例 1-g) と同様の方法でベンジルイソシアネートの代わりに 2-メトキシフェニルイソシアネートを用い、実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (2-tert-ブトキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン) を用いた。

2-メトキシフェニルイソシアネート (1.0 g, 4.5 mmol) を 2-tert-ブトキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (1.0 g, 4.5 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) に加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をメタノールに希釈し、活性炭で処理し、蒸留した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、メタノール/ヘキサンで洗脱した。得られた固体をメタノール/ヘキサンで再結晶化し、白色固体 (1.2 g) を得た。

(mp 120-122°C) 1H NMR (CDCl₃) δ: 7.8 (d, 2H, ArH), 7.4 (d, 2H, ArH), 6.8 (d, 2H, ArH), 6.4 (d, 2H, ArH), 4.8 (s, 2H, OCH₃), 3.8 (s, 2H, OCH₃), 3.2 (s, 2H, OCH₃), 2.8 (s, 2H, OCH₃), 2.4 (s, 2H, OCH₃), 2.0 (s, 2H, OCH₃), 1.6 (s, 2H, OCH₃), 1.2 (s, 2H, OCH₃), 0.8 (s, 2H, OCH₃).

13C NMR (CDCl₃) δ: 165.0 (C=O), 155.0 (C=O), 150.0 (C=O), 145.0 (C=O), 140.0 (C=O), 135.0 (C=O), 130.0 (C=O), 125.0 (C=O), 120.0 (C=O), 115.0 (C=O), 110.0 (C=O), 105.0 (C=O), 100.0 (C=O), 95.0 (C=O), 90.0 (C=O), 85.0 (C=O), 80.0 (C=O), 75.0 (C=O), 70.0 (C=O), 65.0 (C=O), 60.0 (C=O), 55.0 (C=O), 50.0 (C=O), 45.0 (C=O), 40.0 (C=O), 35.0 (C=O), 30.0 (C=O), 25.0 (C=O), 20.0 (C=O), 15.0 (C=O), 10.0 (C=O), 5.0 (C=O), 0.0 (C=O).

実施例 7 ~ 12

実施例 6 と同様の方法で、次の化合物を合成した。

3-〔(S)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3, 7-ジアザビシクロ
[3. 3. 1] ノナン-2-オンフマル酸塩 (実施例 7)

3-〔(R)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3, 7-ジアザビシクロ
[3. 3. 1] ノナン-2-オンフマル酸塩 (実施例 8)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(1-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 9)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(3-メトキシフェニル) アミドフマル酸塩 (実施例 10)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-(4-メトキシフェニル) アミドフマル酸塩 (実施例 11)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-イソプロピルアミドフマル酸塩 (実施例 12)

実施例 13

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
(4-クロロベンジル) アミドフマル酸塩

(S)-1-フェニルエチルカルバモイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン
と (S)-1-フェニルエチルカルバモイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン
の混合物 (1.0 g) を、2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
(4-クロロベンジル) アミドフマル酸塩 (0.5 g) と反応させた。

反応混合物を、エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。

抽出液を、エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。

抽出液を、エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。

抽出液を、エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。抽出液を、
エタノールに溶解し、水を加えて抽出した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (洗脱液: クロロホルム-メタノール
の混合溶媒) にて精製し表題化合物 (670mg) を得た。

b) 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸(4-クロロベンジル)アミドフマル酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸(4-クロロベンジル)アミド(664mg)より、実施例6-b)と同様の方法で表題化合物(343mg)を得た。

実施例14~60

実施例13と同様の方法で、次の化合物を合成した。

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (3-クロロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例14)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (2-クロロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例15)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (4-フルオロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例16)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例17)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (5-フルオロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例18)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (6-フルオロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例19)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (7-フルオロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例20)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (8-フルオロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例21)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (9-フルオロベンジル)アミドフマル酸塩(実施例22)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル)アミドフマル酸塩(実施例23)

- (4-エトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 37)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フェニルベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 38)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジクロロベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例 39)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-チエニル) メチルアミドフマル酸塩 (実施例 40)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-3-イル-メチル) アミドフマル酸塩 (実施例 41)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-4-イル-メチル) アミドフマル酸塩 (実施例 42)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-2-イル-メチル) アミドフマル酸塩 (実施例 43)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 44)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 45)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 46)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 47)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 48)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 49)
- 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミドフマル酸塩 (実施例 50)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロプロピルアミドフマル酸塩 (実施例 5 1)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-イソブチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 2)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロプロピルメチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 3)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メチルプロペニル) アミドフマル酸塩 (実施例 5 4)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロブチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 5)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロペンチルアミドフマル酸塩 (実施例 5 6)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
-シクロヘキシルアミドフマル酸塩 (実施例 5 7)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-エチルプロペニル) アミドフマル酸塩 (実施例 5 8)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-プロピルプロペニル) アミドフマル酸塩 (実施例 5 9)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ブチルプロペニル) アミドフマル酸塩 (実施例 5 10)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ペンチルプロペニル) アミドフマル酸塩 (実施例 5 11)

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ヘキシルプロペニル) アミドフマル酸塩 (実施例 5 12)

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシベンジル) アミド

実施例 13-a) と同様の方法で、4-クロロフェニル酢酸の代わりに 4-ベンジルオキシフェニル酢酸 (820mg) を用い、実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3,7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-2-オン (409mg) より表題化合物 (805mg) を得た。

b) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシベンジル) アミド
7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ベンジルオキシベンジル) アミド (533mg) のメタノール (10ml) 溶液に 10% パラジウム-炭素 (10mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濾過後濃縮し表題化合物 (354mg) を得た。

c) 2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシベンジル) アミドフマル酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-3-カルボン酸 (4-ヒドロキシベンジル) アミド (240mg) より、実施例 1-b) と同様の方法で表題化合物 (110mg) を得た。

実施例 14

1] ノナン-2-オンフマル酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-3,7-ジアザビシクロ [3.3.1] ノナン-2-オン

実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン (600mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (12ml) に、氷冷下、カリウム-tert-ブトキシド (841mg) を加え室温にて 20 分間攪拌した。反応液を氷冷し、N, N-ジメチルカルバモイルクロライド (0.690ml) を加え、そのまま 20 分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム-メタノールの混合溶媒) にて精製し表題化合物 (549mg) を得た。

b) 3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンフマル酸塩

7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン (540mg) より、実施例 6-b) と同様の方法で表題化合物 (66.0mg) を得た。

実施例 6 5

実施例 6 4 と同様の方法で、3-(ピペリジン-1-カルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンフマル酸塩を得た。

飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、5% 硫酸水溶液で洗浄し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、表題化合物 (2.45g) を得た。

b) 3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン塩
酸塩

3-アセチル-7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (1.00g) のジクロロメタン (8ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (8ml) を加え 30 分間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和重曹水を加え炭酸カリウムで塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル (10ml) に溶解し、0. 2 N 塩化水素-酢酸エチル (12ml) を滴下し 1 時間攪拌した後濃縮した。残渣をエタノールより再結晶することにより表題化合物 (395mg) を得た。

実施例 6 7

3-ピバロイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン塩
酸塩

a) 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピバロイル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン

実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン (1.2g) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、氷冷下、ピバロイルクロロイド (0.5g) を加え、10 分間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和重曹水を加え炭酸カリウムで塩基性とし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチル (10ml) に溶解し、0. 2 N 塩化水素-酢酸エチル (12ml) を滴下し 1 時間攪拌した後濃縮した。残渣をエタノールより再結晶することにより表題化合物 (1.57g) を得た。

(1.57g) より再結晶した化合物 (885mg) を得た。

実施例 6 8

3-ベンジルオキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナ

ン-2-オンフマル酸塩

a) 3-ベンジルオキシカルボニル-7-(tert-ブトキシカルボニル)-
3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オン

実施例 64-a) と同様の方法により、N, N-ジメチルカルバモイルクロライドの代わりにベンジルオキシカルボニルクロライド (0.891ml) を使い、実施例 1-f) で得られた 7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン (500mg) より表題化合物 (399mg) を得た。

b) 3-ベンジルオキシカルボニル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノ
ナン-2-オンフマル酸塩

3-ベンジルオキシカルボニル-7-(tert-ブトキシカルボニル)-3,
7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オン(389mg)のジクロロメタン
(3ml)溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(3ml)を加え30分間攪拌した。反応
液を濃縮し、飽和重曹水を加え炭酸カリウムで塩基性とし、ジクロロメタンで抽
出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥濃縮した。残渣をイソプロパノール
(5ml)に溶解し、フマル酸(80mg)のイソプロパノール(20ml)溶液を加え濃縮

(1) 2000 年 10 月 1 日 (土) - 2 - 2000 年 10 月 1 日 (土) までの期間に、

ジアザビスクロ〔3, 3, 1〕ノナン-2-オン (6.40g) の 1, 4-ジオキサン (50ml) 溶液に 4 N 塩化水素-1, 4-ジオキサン (50ml) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に炭酸カリウム (5.51g) 水溶液、無水硫酸ナ

トリウムを順次加え5%エタノールクロロホルムで抽出し、濃縮することにより表題化合物(2.98g)を得た。

b) (1R, 5S)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンL-酒石酸塩及び(1S, 5R)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンD-酒石酸塩

3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(2.98g)のエタノール溶液(30ml)に80℃水浴上でL-酒石酸(1.60g)のエタノール(35ml)-水(7ml)混合溶液を加え室温で120時間放置した。析出する結晶を濾取しメタノール及び水の混合物より再結晶することにより(1R, 5S)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンL-酒石酸塩(1.20g)を得た。また、濾液を濃縮し残渣に炭酸カリウム(996mg)水溶液、無水硫酸ナトリウムを順次加え5%エタノールクロロホルムで抽出、濃縮し、残渣をエタノール(20ml)に溶解し80℃水浴上でD-酒石酸(1.06g)のエタノール(30ml)-水(6ml)混合溶液を加え室温で48時間放置した。析出する結晶を濾取しメタノール及び水の混合物より再結晶することにより(1S, 5R)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンD-酒石酸塩(71mg)を得た。

(1R, 5S)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンL-酒石酸塩

酒石酸塩の1, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンL-酒石酸塩

同様に(1S, 5R)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オンD-酒石酸塩

ムで乾燥後濃縮して、(1R, 5S)-7-(tert-ブトキシカルボニル)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン(892mg)を得た。同様に(1S, 5R)-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン

D-酒石酸塩 (751mg)より (1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2 - オン (583mg)を得た。
 d) (1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド及び (1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド

実施例 13 - a) と同様の方法で 4 - クロロフェニル酢酸の代わりにシクロペンタンカルボン酸を用い、(1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2 - オン (240mg)より (1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド (350mg)を得た。また、(1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 2 - オン (200mg)より (1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミド

1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩及び (1 S, 5 R)

(1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 -

ト (174mg)より、実施例 13 - a) と同様の方法で (1 R, 5 S) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩 (174mg)を得た。また、(1 S, 5 R) - 7 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3.

1] ノナン-3-カルボン酸シクロペンチルアミド (250mg) より (1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸シクロペンチルアミドフマル酸塩 (130mg) を得た。

実施例 71 ~ 76

実施例 69、70 と同様の方法で、次の化合物を合成した。

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミドフマル酸塩

(実施例 71)

(1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミドフマル酸塩

(実施例 72)

(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例

73)

(1S, 5R) - (-) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例

74)

ノナン-3-カルボン酸- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミドフマル

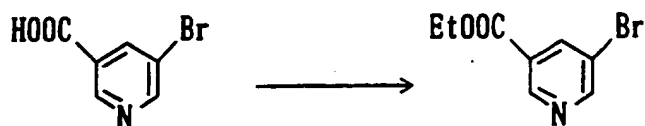
(1R, 5S) - (+) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸- (3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミドフマル酸塩 (実施例

実施例 77

(1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド・フマル酸塩

a) 5-ブロモニコチン酸エチル

(1) 5-ブロモニコチン酸からの製造



塩酸(約18g)のエタノール(375ml)溶液に5-ブロモニコチン酸(100g, 495mmol)を加え24時間還流した後、反応液を減圧濃縮した。残渣に水(150ml)及びヘキサン(400ml)を加えた後、炭酸水素ナトリウム(36g)を加えて中和した。有機層を分離後、水層をヘキサン(150ml、100mlで各1回)再抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100ml)で洗浄した。無水硫酸ナトリウム(30g)及び活性炭(10g)を加えて50℃にて10分間加熱した。不溶物をセライトを用いて濾去し、ヘキサン(250ml)で洗浄した。濾液と洗液を合わせて減圧濃縮することにより5-ブロモニコチン酸エチル(97.8g, 収率86%)を無色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.42(3H, t, J=7Hz), 4.43(2H, q, J=7Hz), 8.43(1H, t, J=2Hz), 8.90(1H, d, J=2Hz), 9.13(1H, d, J=2Hz).

熔点 46-47℃



1. Explain the importance of the following:

(外温)にて4時間攪拌した後、臭化亜鉛(0.90g)を加え、さらに「同法」にて2時間攪拌した。内温を40℃まで冷却した後、エタノール(0.90g)を滴下した。同温度にて20分間攪拌した後、内温80℃にて30分間攪拌した。反応液を室温に戻し、ヘプタン(13.0ml)及び水(7.6ml)を加えた。氷冷攪拌下、炭酸水素ナトリウムを

加え、反応液を塩基性にした後、チオ硫酸ナトリウムを加えて脱色した。有機層を分離した後、水層をヘプタン(1.5ml×2)で再抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水(5ml)で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮することにより、5-ブロモニコチン酸エチル(3.30g, 収率88%)を淡黄色結晶として得た。

ii) 溶媒を用いる方法

ニコチン酸(100g)の1, 2-ジクロロベンゼン懸濁液に、窒素雰囲気下、70℃(外温)にて、攪拌下、臭素(41.9g)及び塩化チオニル(71.1g)を順次滴下した。滴下終了後、150℃(外温)にて1.5時間攪拌した後、臭素(41.9g)を追加した。180℃(外温)にて13時間攪拌した後、臭素(12.5g)をさらに追加した。3時間攪拌した後、反応液を50℃まで冷却した。反応液にエタノール(44.9g)を滴下した後、80℃にて30分間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチル(100ml)、ヘプタン(75ml)及びエタノール(5ml)を順次加えた後、室温にて12時間攪拌した。析出物を濾取し、酢酸エチル(300ml)で洗浄し、風乾した。得られた目的物の塩(221g)をヘプタン(750ml)及び水(750ml)に懸濁し、攪拌下、炭酸カリウム(95.5g)及びチオ硫酸ナトリウム(1.01g)を加えた。反応液を風乾したことを確認した後、分離した水層をヘプタン(100ml)で再抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濃縮することにより、5-ブロモニコチン酸エチル(155g, 収率67%)を淡黄色結晶として得た。



(1) シアン化銅によるニトリル化

シアン化銅(I) (98%, 45.68g, 500mmol)と上記工程a)で得られた5-ブロモニコチン酸エチル(100g, 435mmol)のジメチルホルムアミド(500ml)懸濁液を

窒素雰囲気下、4時間還流した。反応液を内温50℃まで放冷した後に酢酸エチル(500ml)、5%炭酸カリウム水溶液(100ml)を順次加えた。3.25N次亜塩素酸ナトリウム水溶液(360ml)を内温を30℃～40℃に保つように25分間かけて滴下し、同温にて1時間攪拌した。この後、28%アンモニア水(45ml)を内温を20℃～30℃に保つようにゆっくり加えた後、分液した。水層を酢酸エチル(100ml)で再抽出した。有機層を合わせて10%食塩水(200ml)、飽和食塩水(450ml)で順次洗浄した。有機層に活性炭(6g)を加え室温にて30分間攪拌し、不溶物を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残渣をメタノール(200ml)－水(500ml)より結晶化することにより、5-シアノニコチン酸エチル(58.83g, 収率77%)を淡黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.44(3H, t, J=7Hz), 4.46(2H, q, J=7Hz), 8.57(1H, t, J=2Hz), 9.04(1H, t, J=2Hz), 9.40(1H, t, J=2Hz)

FAB MS(m/z) 177(MH⁺), 149, 136

融点 85-87℃

(2) ニッケル触媒によるニトリル化

Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 1985 (1988)に記載の方法と同様にしてニトリル化を行った。臭化ニッケル(II)(2.86g, 13.1mmol)、

1時間攪拌した。反応液にシアン化ナトリウム(23.5g, 479mmol)を加え、20分間攪拌した後(上記工程a)で得られた5-ブニコチン酸エチル(100ml, 400mmol)のニトリル(100ml)を加え、内温60℃で22時間攪拌した。この後、反応液を酢酸エチル(200ml)で抽出し、水層を5%炭酸カリウム水溶液(100ml)で洗浄し、有機層を合わせて酢酸エチル(100ml)で再抽出した。

(150ml)を加えて30分間攪拌した後、分液した。水層を酢酸エチル(100ml)で再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水(50ml)と水(50ml)からなる混合液、3N塩酸(150ml)で順次洗浄した。3N塩酸による洗浄で分離した水層を酢酸エチル(100ml)で再抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(50ml)と水(50ml)からなる

混合液、飽和食塩水(100ml)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をメタノール(150ml) - 水(150ml)より結晶化することにより、5-シアノニコチン酸エチル(59.1g, 収率77%)を白色結晶として得た。

(3) パラジウム触媒によるニトリル化

Bull. Chem. Soc. Jpn., 48, 3298 (1975)に記載の方法と同様にしてニトリル化を行った。上記工程a)で得られた5-ブロモニコチン酸エチル(800mg)、ヨウ化カリウム(58mg)、酢酸パラジウム(77mg)、シアニ化カリウム(453mg)及びカリウムt-ブトキシド(78mg)の1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン懸濁液をアルゴン雰囲気下にて内温120℃にて4時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)により精製し、5-シアノニコチン酸エチル(438mg, 収率71%)を白色結晶として得た。

c) 5-アミノメチルピペリジン-3-カルボン酸エチル・二塩酸塩

オートクレーブに上記工程b)で得られた5-シアノニコチン酸エチル(23.0g, 114mmol)、ヨウ化カリウム(17.0g, 5%wt)及び酢酸パラジウム(2.2g, 5%wt)をメタノール(100ml)に溶解し、水素雰囲気下(500mmHg)、50℃で8時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、トルエンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧濃縮し、残渣をトルエン(50ml × 2)で共沸することにより5-アミノメチルピペリジン-3-カルボン酸エチル・二塩酸塩を主成分とする粗生成物(32.3g)を黄色不定形固体として得た。

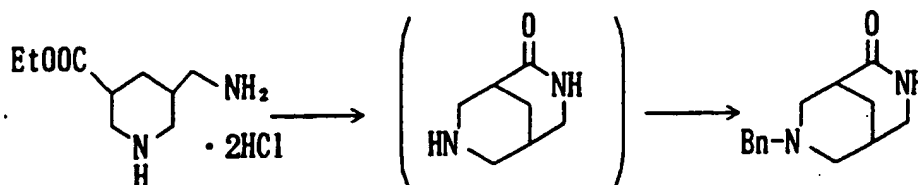
¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.24(3H, t, J=7.5Hz), 1.73(1H, m), 1.98(1H, m), 2.20(2H, m),

2.5-3.4(6H, m), 4.11(2H, q, J=7.5Hz)

FAB MS(m/z) 187, 136

融点 240-247°C (dec.)

d) 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オン



上記工程 c) で得られた粗生成物(32.3g)に、メタノール(300ml)及び28% ナトリウムメトキシド/メタノール(66.0g, 342mmol)を加え、2時間還流した。その反応液に、酢酸(6.57ml, 114mmol)を滴下した後、炭酸カリウム(15.8g, 114mmol)、ベンジルクロリド(17.1ml, 149mmol)を加え、再度4時間還流した。その反応液に、酢酸(13.1ml, 228mmol)を加えた後、減圧濃縮した。残渣を10% クエン酸水溶液(100ml) - 酢酸エチル(80ml)で分液した。有機層を10% クエン酸水溶液(60ml, 40ml 各1回)でさらに抽出した。水層を合わせ、室温にて中和しながら炭酸カリウムを加え、pH 9~10とした後、酢酸エチル(160ml, 60ml 各1

回)で抽出し、水層を合わせ、減圧濃縮した。

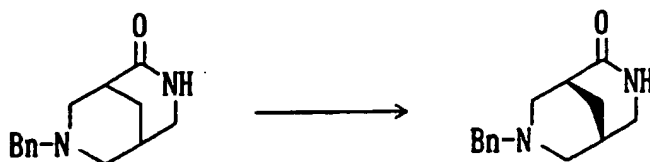
化することにより、7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オン (16.3g)(5-シアノノナン-2-オンのベンジル化体)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.71(1H, t, J=7.5Hz), 1.98(1H, d, J=12.5Hz), 2.10(1H, br s), 2.20(1H, d, J=12Hz), 2.24(1H, dd, J=2.5 and 11Hz), 2.53(1H, br s), 2.79(1H, d, J=11Hz), 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.20(1H, d, J=12Hz), 3.36(1H, d, J=13.5Hz), 3.48(1H, dd, J=6.5 and 12Hz), 3.60(1H, d, J=13.5Hz), 6.00(1H, br s), 7.1-7.3(5H, m)

FAB MS(m/z) 231

融点 132-134°C

e) (1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1]ノナン-2-オン



上記工程 d) で得られた 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3.

1] ノナン-2-オン(200g)のメタノール(1.0 l) 溶液に、室温下、(-) - ジベンゾイル-L-酒石酸 (L-DBTA) - 水和物(326.8g)のメタノール(2.0

l) 溶液を加え、種晶(7mg)を加え、室温で18時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、エタノール(600ml)で洗浄した。得られた結晶をエタノール(4.0 l)中で還流することにより溶解させた後、攪拌下、室温に戻した。析出した結晶を濾取し、エタノール(400ml)で洗浄後、乾燥することにより (1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1] ノナン-2-オン-L-DBTA 塩(180.26g, 収率35.3%, 99.5%以上)を無色結晶として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 1.59(1H, d, J=13Hz), 1.82(1H, d, J=13Hz), 2.06(1H, br s),

2.70(1H, d, J=13Hz), 3.00(1H, d, J=13Hz),

3.40(1H, d, J=13Hz), 3.51(1H, d, J=13Hz), 5.06(1H, s), 7.3-7.4(5H, m)

IR (KBr) 1650, 1550, 1450, 1350, 1250, 1150, 1050, 1000, 950, 900, 850, 800, 750, 700, 650, 600, 550, 500, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 100, 50, 0

融点 132-134°C (lit.)

[α]_D²⁰ = -92.0° (c=1.00, DMF)

(1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ[3. 3. 1] ノナン-2-オン-L-DBTA 塩(75.0g, 127mmol)をトルエン(275ml)と水(225ml)の混合物に懸濁し、攪拌下、炭酸カリウム水溶液 (炭酸カリウム35.22gと水75ml)を滴下した。混合物を分液した後、水層をトルエン(150ml)で再抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、約1/3の容量まで減圧濃

縮することにより (1R, 5S) - 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンのトルエン溶液(156g)を得た。この溶液をそのまま次反応に用いた。

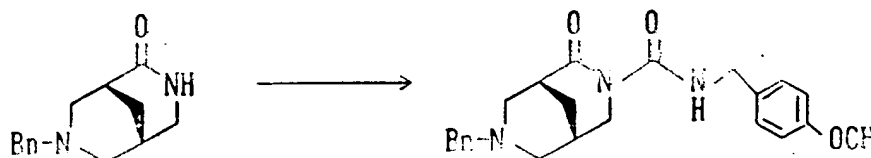
¹H-NMR (CDCl₃) 1.71(1H, d, J=12.5Hz), 1.98(1H, d, J=12.5Hz), 2.10(1H, br s), 2.20(1H, d, J=12Hz), 2.24(1H, dd, J=2.5 and 11Hz), 2.53(1H, br s), 2.79(1H, d, J=11Hz), 3.19(1H, d, J=12Hz), 3.23(1H, d, J=12Hz), 3.36(1H, d, J=13.5Hz), 3.48(1H, dd, J=6.5 and 12Hz), 3.60(1H, d, J=13.5Hz), 6.00(1H, br s), 7.1-7.3(5H, m)

FAB MS(m/z) 231

融点 108-110°C

$[\alpha]_D = -42.7^\circ$ (c=1.02, DMF)

f) (1R, 5S) - 7-ベンジル-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド



上記工程e)で得られた (1R, 5S) - 7-ベンジル-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンのトルエン溶液(156g)に4-メトキシベンジルイソシアナート (16.40ml, 127mmol) 及びトリエチルアミン (1.70ml, 12.7mmol) を加えて反応させた。30分後、高速液体クロマトグラフィー分析により4-メトキシベンジルイソシアナートの反応量を測定した。1時間後、反応液に4-メトキシベンジルイソシアナート (16.40ml, 127mmol) を追加した。さらに30分間反応させた後、反応液を水に注ぎ、有機物をセライトを用いて除去し、トルエン (100ml) で洗い込んだ。残渣を水、希塩酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水 (各 50ml) で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウム及び活性炭 (1.47g) を加えて室温にて30分間反応させた。不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣にエタノール (60ml) を加え、再度減圧濃

縮して (1R, 5S) - 7-ベンジル-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ

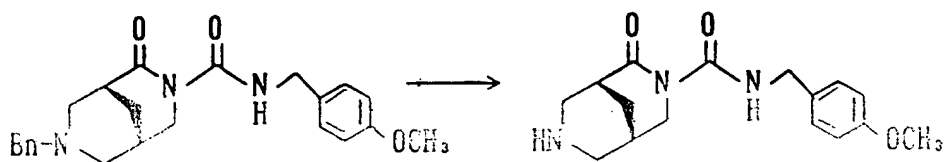
[3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド (51.4g, 収率103%) を主成分とする淡黄色油状物を得た。これをそのまま次反応に用いた。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.72(1H, d, J=13Hz), 1.97(1H, d, J=13Hz), 2.20-2.30(3H, m), 2.65(1H, br s), 2.86(1H, d, J=10Hz), 3.12(1H, d, J=11Hz), 3.41(1H, d, J=13.5Hz), 3.50(1H, d, J=13.5Hz), 3.70-3.90(5H, m), 4.46(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz), 4.52(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz), 6.85-6.90(2H, m), 7.10-7.35(7H, m), 9.83(1H, br s)

FAB MS(m/z) 394, 272, 229, 121

$[\alpha]_D = +17.5^\circ$ (c=1.08, DMF)

g) (1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミド



上記の (1R, 5S) - 7-ベンジル-2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミドの粗生成物 (51.40g) のエタノール (490ml) 溶液に 5% パラジウム-炭素 (水分 30%) (7.36g) を加え、水素気流中 (5kgf/cm²)、内圧 1.5 時間攪拌した。触媒を濾去し、エタノール (285ml) で洗い込むことにより、(1R, 5S) - 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸 (4-メトキシベンジル) アミドの粗生成物 (51.40g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 1.87(1H, d, J=13Hz), 2.02(1H, d, J=13Hz), 2.16(1H, br s), 2.61(1H, br s), 2.89(1H, dd, J=2 and 12Hz), 2.95(1H, dd, J=2 and 12Hz), 3.05(1H, d, J=12Hz), 3.24(1H, d, J=12Hz), 3.70(1H, s), 3.80(1H, s), 3.85(1H, s), 4.39(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz), 4.48(1H, dd, J=5.5 and 14.5Hz),

表 1

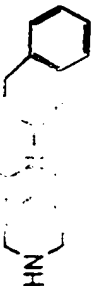
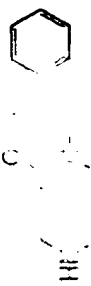
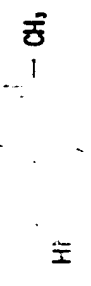
化合物番号	構造式	測定条件	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
1		17°C	273(M ⁺) 140	2.08(1H,d,J=13.8Hz),2.17-2.22(1H,m),2.68(1H,br s),3.04(1H,br s),3.35-3.43(2H,m),3.48-3.53(2H,m),3.90-3.91(2H,m),4.50(2H,s),7.36-7.44(5H,m)
2		12°C	259(M ⁺) 154	2.11(1H,d,J=13.8Hz),2.23(1H,d,J=13.5Hz),2.73(1H,br s),3.09(1H,br s),3.38-3.46(2H,m),3.52-3.61(2H,m),3.96-4.03(2H,m),7.27-7.31(1H,m),7.43-7.49(4H,m)
3		10	200(MH ⁺) 143, 96	2.10(1H,d,J=13.5Hz),2.23(1H,d,J=13.8Hz),2.71(1H,br s),2.87(3H,s),3.04(1H,br s),3.39-3.45(2H,m),3.51-3.59(2H,m),3.92-3.94(2H,m)

表 2

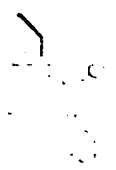
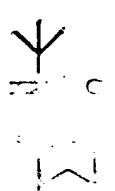
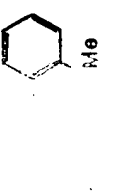
実施例 番号	化 学 式	温度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
4		50°C	211(M ⁺) 140	1.17(3H,t,J=7.2Hz), 2.09(1H,d,J=13.8Hz), 2.19-2.22(1H,m), 3.32(2H,q,J=7.2Hz), 3.38-3.43(2H,m), 3.50-3.53(2H,m), 3.91-3.92(2H,m)
5		270°C	239(M ⁺) 183, 141	1.35(9H,s), 2.05(1H,d,J=13.5Hz), 2.17(1H,d,J=13.5Hz), 2.66(1H,br s), 2.98(1H,br s), 3.34-3.39(2H,m), 3.47-3.51 (2H,m), 3.84-3.85 (2H,m)
6		99°C	290(M ⁺) 141	2.09-2.13(1H,m), 2.23-2.27(1H,m), 2.73(1H,br s), 3.11(1H,br s), 3.38-3.46(2H,m), 3.52-3.63(2H,m), 3.92(3H,s), 3.97-4.01(2H,m), 6.66(2H,s), 7.04-7.09(1H,m), 7.14-7.16(1H,m), 7.28-7.26(1H,m), 7.84-7.87(1H,m)

表 3

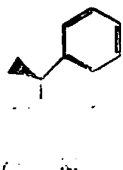
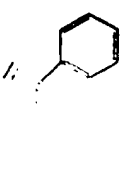
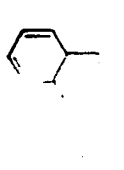
化合物	式	度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
7		~163°C α =+23.9° 97 in H ₂ O	288(MH ⁺) 136, 105	1.41(3H,d,J=6.9Hz), 1.96(1H,d,J=12.6Hz), 2.04-2.09(1H,m), 2.56(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.26-3.33(2H,m), 3.38-3.48(2H,m), 3.67-3.80(2H,m), 4.80-4.83(1H,m), 6.60(2H,s), 7.24-7.34(5H,m)
8		~162°C α =-23.4° 92 in H ₂ O	288(MH ⁺) 136, 105	1.41(3H,d,J=6.9Hz), 1.96(1H,d,J=12.9Hz), 2.07-2.09(1H,m), 2.55(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.27-3.32(2H,m), 3.38-3.46(2H,m), 3.67-3.80(2H,m), 4.80-4.83(1H,m), 6.61(2H,s), 7.24-7.34(5H,m)
9		〇	310(MH ⁺) 195, 141	2.14(1H,d,J=13.5Hz), 2.29(1H,d,J=13.5Hz), 2.75(1H,br s), 3.15(1H,br s), 3.40-3.70(4H,m), 3.90-4.10(2H,m), 6.66(2H,s), 7.50-7.70(4H,m), 7.90-8.10(3H,m)

表 4

変換例 番号	化 学 結 構	重 量	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
10		~181°C	289(M ⁺) 140	2.09-2.15(1H,m), 2.25-2.28(1H,m), 2.75(1H,br s), 3.12(1H,br s), 3.39-3.47(2H,m), 3.54-3.64(2H,m), 3.86(3H,s), 3.99-4.01(2H,m), 6.68(2H,s), 6.90(2H,d, J=8.4Hz), 7.09(1H,d, J=8.1Hz), 7.17(1H,m), 7.39(1H,t, J=8.4Hz)
11		~184°C	289(M ⁺) 140	2.09-2.14(1H,m), 2.23-2.27(1H,m), 2.74(1H,br s), 3.10(1H,br s), 3.38-3.46(2H,m), 3.53-3.63(2H,m), 3.85(3H,s), 3.97-3.98(2H,m), 6.68(2H,s), 7.03(2H,d, J=9.3Hz), 7.39(2H,d, J=9.0Hz)
12		~191°C	226(M ⁺) 153, 140	1.20(6H,d, J=6.6Hz), 2.07(1H,d, J=13.5Hz), 2.19(1H,d, J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.00(1H,m), 3.35-3.40(2H,m), 3.48-3.55(2H,m), 3.88-3.96(2H,m), 6.68(2H,s)

表 5




試 料	化 学 式	融 点	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
13		~174°C	308(M ⁺) 141, 125	2.07(1H,d,J=13.7Hz), 2.19(1H,d,J=13.8Hz), 2.68(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.34-3.42(2H,m), 3.47-3.57(2H,m), 3.90(2H,d,J=3.7Hz), 4.46(2H,s), 6.67(2H,s), 7.32-7.41(4H,m)
14		182~184°C	307(M ⁺) 140	2.06(1H,d,J=13.8Hz), 2.19(1H,d,J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.33-3.41(2H,m), 3.47-3.57(2H,m), 3.90(2H,d,J=3.6Hz), 4.47(2H,s), 6.66(2H,s), 7.27-7.38(4H,m)
15		~173°C	307(M ⁺) 140	2.06(1H,d,J=13.5Hz), 2.18(1H,d,J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.46-3.56(2H,m), 3.88(2H,d,J=3.3Hz), 4.56(2H,s), 6.67(2H,s), 7.31-7.34(2H,m), 7.43-7.79(2H,m)

表 9




実 験 番	化 学 結 構	温 度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
15		~180°C	291(M ⁺) 140	2.07(1H,d,J=13.8Hz), 2.20(1H,d,J=13.7Hz), 2.68(1H,br s), 3.04(1H,br s), 3.34-3.42(2H,m), 3.48-3.57(2H,m), 3.80(2H,d,J=3.7Hz), 4.46(2H,s), 6.68(2H,s), 7.10-7.16(2H,m), 7.36-7.40(2H,m)
16		~179°C	291(M ⁺) 153, 135	1.98(1H,d,J=13.6Hz), 2.11(1H,d,J=13.6Hz), 2.58(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.24-3.32(2H,m), 3.38-3.47(2H,m), 3.81(2H,d,J=3.6Hz), 4.40(2H,s), 6.58(2H,s), 6.94-7.09(3H,m), 7.25-7.33(1H,m)
17		~180°C	291(M ⁺) 153, 140, 135	2.06(1H,d,J=13.5Hz), 2.19(1H,d,J=13.2Hz), 2.67(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.46-3.58(2H,m), 3.89(2H,d,J=3.3Hz), 4.53(2H,s), 6.67(2H,s), 7.12-7.22(2H,m), 7.32-7.43(2H,m)

表 7

化合物	HN	Chemical Structure	点、 光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
1			145~176°C	303(M ⁺) 260, 141, 120	1.96(1H,d,J=13.6Hz), 2.08(1H,d,J=13.6Hz), 2.56(1H,br s), 2.91(1H,br s), 3.23-3.30(2H,m), 3.36-3.45(2H,m), 3.72(3H,s), 3.78(2H,d,J=4.7Hz), 4.31(2H,s), 6.56(2H,s), 6.89(2H,d,J=8.5Hz), 7.23(2H,d,J=8.4Hz)
			148~169°C	304(M ⁺) 153	1.97(1H,d,J=13.5Hz), 2.10(1H,d,J=14.1Hz), 2.58(1H,br s), 2.94(1H,br s), 3.25-3.32(2H,m), 3.38-3.48(2H,m), 3.74(3H,s), 3.80(2H,d,J=3.3Hz), 4.37(2H,s), 6.58(2H,s), 6.83-6.92(3H,m), 7.23-7.28(1H,m)
2			149~186°C	303(M ⁺) 260, 140	2.06(1H,d,J=13.8Hz), 2.18(1H,d,J=14.4Hz), 2.67(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.47-3.55(2H,m), 3.89(3H,s), 4.46(2H,d,J=3.0Hz), 6.65(2H,s), 7.01(1H,t,J=7.5Hz), 7.09(1H,d,J=8.1Hz), 7.32-7.40(2H,m)

表 8

試 料	化 学 式	点、 光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
1		119~170℃	333(M ⁺) 150, 140	2.15(1H,d,J=13.8Hz), 2.26(1H,d,J=12.3Hz), 2.76(1H,br s), 3.10(1H,br s), 3.44-3.49(2H,m), 3.56-3.65(2H,m), 3.92(3H,s), 3.93(3H,s), 3.98(2H,m), 4.48(2H,s), 6.76(2H,s), 7.03-7.11(3H,m)
2		113~185℃	363(M ⁺) 222, 135	2.05(1H,d,J=12.8Hz), 2.17(1H,d,J=14.2Hz), 2.66(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.35-3.38(2H,m), 3.46-3.55(2H,m), 3.75(3H,s), 3.84(6H,s), 3.89(2H,m), 4.40(2H,s), 6.66(2H,s), 6.73(2H,s)
3		113~194℃	317(M ⁺) 140, 134	2.05(1H,d,J=12.3Hz), 2.18(1H,d,J=14.1Hz), 2.66(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.34-3.38(2H,m), 3.46-3.55(2H,m), 3.89(2H,s), 4.38(2H,s), 5.94(2H,s), 6.66(2H,s), 6.86(2H,s), 6.90(1H,s)

表 5

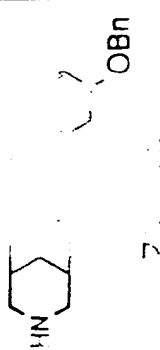
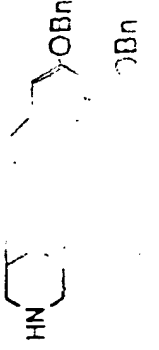
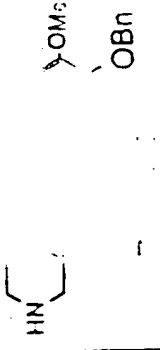
実 験 例	化 学 結 構 式	融 点、 光 度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
21		12°C	380(MH ⁺) 287, 212, 197, 141	1.80-2.20(2H, m), 2.65(1H, br s), 2.30(1H, br s), 3.20-3.50(4H, m), 3.87(2H, br s), 4.39(2H, br s), 5.14(2H, br s), 6.70(2H, s), 7.02(2H, br s), 7.20-7.50(7H, m)
		135°C	486(MH ⁺) 394, 303, 211, 181, 141	2.06(2H, br s), 2.63(1H, br s), 2.96(1H, br s), 3.20-3.60(4H, m), 3.70-4.00(2H, m), 4.20-4.40(2H, m), 5.12(4H, br s), 6.76(2H, s), 6.80-7.10(3H, m), 7.35(10H, br s)
		°C	¹⁰ (MH ⁺) 227, 141	1.90-2.10(2H, m), 2.61(1H, br s), 2.95(1H, br s), 3.30-3.40(2H, m), 3.40-3.60(2H, m), 3.70-3.90(5H, m), 4.31(1H, d, J=11Hz), 4.38(1H, d, J=11Hz), 5.06(2H, s), 6.68(2H, s), 6.83(1H, d, J=6Hz), 6.92(1H, d, J=6Hz), 6.99(1H, s), 7.30-7.40(5H, m)

表 1

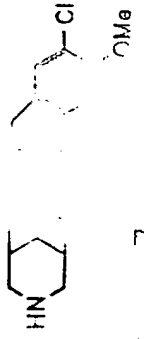
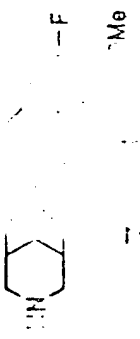
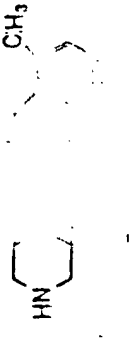
化合物	構造式	融点、 光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
1		193~184°C	338(MH ⁺) 154, 136	2.04-2.08(1H,m), 2.18-2.19(1H,m), 2.67(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.31-3.38(2H,m), 3.46-3.54(2H,m), 3.88(3H,s), 4.40(2H,s), 6.67(2H,s), 7.10(1H,d, J=9.0Hz), 7.28(1H,d, J=9.3Hz), 7.40(1H,s)
2		177~188°C	322(MH ⁺) 139	1.77(1H,d, J=13.2Hz), 1.98(1H,d, J=12.6Hz), 2.19(1H,br s), 2.55(1H,br s), 2.81-2.85(2H,m), 2.95-3.07(2H,m), 3.60-3.72(2H,m), 3.81(3H,s), 4.32(2H,d, J=5.8Hz), 6.58(2H,s), 7.09-7.17(3H,m), 9.70(1H,m) DMSO-d ₆
3		173°C	338(MH ⁺) 245, 185, 153, 141, 105	1.96(1H, d, J=13.5Hz), 2.08(1H, d, J=13.5Hz), 2.23(3H, s), 2.57(1H, br s), 2.92(1H, br s), 3.20-3.35(2H, m), 3.38(1H, d, J=12.5Hz), 3.43(1H, d, J=12.5Hz), 3.70-3.90(2H, m), 4.34(1H, d, J=15Hz), 4.40(1H, d, J=15Hz), 6.58(2H, s), 7.10-7.30(4H, m)

表 1

化合物	構造式	融点、 折光度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
3		115°C	288(M ⁺) 245, 195, 167, 153, 141, 105	1.97(1H, d, J=13Hz), 2.08(1H, d, J=13Hz), 2.23(3H, s), 2.58(1H, br s), 2.93(1H, br s), 3.20-3.35(2H, m), 3.40(1H, d, J=14Hz), 3.45(1H, d, J=14Hz), 3.81(2H, br s), 4.35(2H, s), 6.58(2H, s), 7.00-7.15(3H, m), 7.21(t, J=7Hz)
4		179~180°C	287(M ⁺) 153, 140	2.07(1H, d, J=13.8Hz), 2.19(1H, d, J=13.8Hz), 2.32(3H, s), 2.67(1H, br s), 3.02(1H, br s), 3.16(6H, s), 3.35-3.41(2H, m), 3.47-3.56(2H, m), 3.90(2H, m), 4.44(2H, s), 6.67(2H, s), 7.23-7.30(4H, m)
5		178~189°C	341(M ⁺) 158, 140	2.08(1H, m), 2.21(1H, m), 2.69(1H, br s), 3.06(1H, br s), 3.35-3.42(2H, m), 3.48-3.58(2H, m), 3.91(2H, m), 4.70(2H, s), 6.74(2H, s), 7.50-7.52(1H, m), 7.61-7.64(2H, m), 7.78(1H, d, J=7.8Hz)

表 1


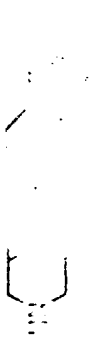

実例番号	構造式	融点、 比重	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
3		18~179°C	342(M ⁺) 157, 136	2.07(1H,d,J=13.8Hz), 2.20(1H,d,J=13.8Hz), 2.67(1H,br s), 3.04(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.47-3.56(2H,m), 3.89(2H,d,J=3.6Hz), 4.55(2H,s), 6.67(2H,s), 7.52-7.88(4H,m)
3		153~190°C	341(M ⁺) 158, 140	2.08(1H,d,J=13.8Hz), 2.21(1H,d,J=13.8Hz), 2.69(1H,br s), 3.06(1H,br s), 3.35-3.43(2H,m), 3.48-3.59(2H,m), 3.91(2H,d,J=3.6Hz), 4.57(2H,s), 6.68(2H,s), 7.53(2H,d,J=7.8Hz), 7.71(2H,d,J=8.4Hz)
3		6~187°C	336(M ⁺) 175, 133	2.08(1H,d,J=13.8Hz), 2.21(1H,d,J=13.8Hz), 2.69(1H,br s), 3.05(1H,br s), 3.16(6H,s), 3.35-3.42(2H,m), 3.49-3.58(2H,m), 3.91(2H,d,J=3.9Hz), 4.51(2H,s), 6.55(2H,s), 7.41(2H,d,J=8.7Hz), 7.49(2H,d,J=8.7Hz)

表 1




実施 番号	化学構造式	測定 温度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
37		180~187°C	318(M ⁺) 150, 135	1.35(3H,t,J=5.48Hz), 2.05(1H,d,J=10.5Hz), 2.17(1H,d,J=10.2Hz), 2.68(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.33-3.39(2H,m), 3.47-3.54(2H,m), 3.90(2H,m), 4.10(2H,q,J=5.13Hz), 4.40(2H,s), 6.68(2H,s), 6.97(2H,d,J=6.56Hz), 7.31(2H,d,J=6.49Hz)
38		189~190°C	350(M ⁺) 167, 141	1.78(1H,d,J=9.58Hz), 1.99(1H,d,J=9.52Hz), 2.20(1H,br s), 2.52(1H,br s), 2.82-2.85(2H,m), 2.98(1H,d,J=8.89Hz), 3.07(1H,d,J=8.72Hz), 3.63-3.74(2H,m), 4.44-4.48(2H,m), 6.58(2H,s), 7.34-7.48(5H,m), 7.82-7.86(4H,m), 9.79(br s) DMSO-d ₆
39		~194°C	372(M ⁺) 141	1.78(1H,d,J=13.0Hz), 1.99(1H,d,J=12.9Hz), 2.19(1H,br s), 2.57(1H,br s), 2.82-2.87(2H,m), 2.96-3.09(2H,m), 3.59-3.72(2H,m), 3.81(3H,s), 4.39(2H,d,J=5.9Hz), 6.58(2H,s), 7.30-7.33(1H,m), 7.57-7.60(2H,m), 9.75-9.79(1H,m) DMSO-d ₆

表 1

実施 番号	化 学 式	融 点 ℃	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
40		172~173℃	279(M ⁺) 140	2.07(1H,d,J=13.5Hz),2.19(1H,d,J=13.5Hz),2.68(1H,br s),3.02(1H,br s),3.36-3.40(2H,m),3.48-3.56(2H,m),3.92(2H,m),6.69(2H,s),7.03-7.09(2H,m),7.37-7.39(1H,m)
41		151~152℃	274(M ⁺) 134	2.05-2.11(1H,m),2.19-2.21(1H,m),2.69(1H,br s),3.08(1H,br s),3.39-3.42(2H,m),3.48-3.59(2H,m),3.91(2H,s),6.62(2H,s),7.98(1H,t,J=6.0Hz),8.48(1H,d,J=8.1Hz),8.67(1H,d,J=5.7Hz),8.73(1H,s)
42		170~181℃	275(M ⁺) 154, 136	2.08(1H,d,J=13.8Hz),2.20-2.24(1H,m),2.69(1H,br s),3.07(1H,br s),3.36-3.47(2H,m),3.52-3.60(2H,m),3.91(2H,d,J=3.3Hz),6.53(2H,s),7.84(2H,d,J=6.0Hz),8.64(2H,d,J=5.7Hz)

表 16

実施例 番号	点、 光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
46	178~179°C	288(MH ⁺) 141	2.02-2.07(1H,m), 2.13-2.18(1H,m), 2.65(1H,br s), 2.90(2H,t, J=6.9Hz), 2.97(1H,br s), 3.34-3.39(2H,m), 3.46-3.60(4H,m), 3.84(2H,m), 6.68(2H,s), 7.32-7.42(5H,m)
47	197~198°C	318(MH ⁺) 141	1.78(1H,d, J=9.62Hz), 1.93-1.98(1H,m), 2.18(1H,br s), 2.52(1H,br s), 2.76-2.81(4H,m), 2.83-3.05(2H,m), 3.37-3.41(2H,m), 3.62-3.65(2H,m), 3.78(3H,s), 6.58(2H,s), 6.88-6.99(1H,m), 6.95(1H,m), 7.14-7.23(2H,m), 9.36-9.39(1H,m) DMSO-d ₆
48	177~187°C	318(MH ⁺) 141	2.02-2.06(1H,m), 2.11-2.16(1H,m), 2.64(1H,br s), 2.84-2.89(2H,m), 2.97(1H,br s), 3.32-3.38(2H,m), 3.46-3.61(4H,m), 3.82(3H,s), 3.84(2H,m), 6.67(2H,s), 6.88-6.95(3H,m), 7.28-7.35(1H,m)

表 17




実施例 番号	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
49 	35~186°C	318(M ⁺) 141	2.02-2.05(1H,m), 2.11-2.16(1H,m), 2.84(1H,br s), 2.79-2.83(2H,m), 2.95(1H,br s), 3.33-3.37(2H,m), 3.44-3.58(4H,m), 3.80, (3H,s), 3.81-3.84(2H,m), 6.66(2H,s), 6.95(2H,d, J=5.06Hz), 7.24(2H,d, J=5.03Hz)
50 	179~180°C	226(M ⁺) 185, 141	0.898(3H,t, J=7.4Hz), 1.55(2H, q, J=14.6, 7.3Hz), 2.02-2.08(1H,m), 2.16-2.22(1H,m), 2.67(1H,br s), 3.01(1H,m), 3.24(2H,t, J=7.1Hz), 3.35-3.40(2H,m), 3.48-3.55(2H,m), 3.89-3.90(2H,m), 6.67(2H,s)
51 	74~195°C	224(M ⁺) 141	0.584-0.621(2H,m), 0.763-0.810(2H,m), 2.06(1H,d, J=13.8Hz), 2.19(1H,d, J=13.8Hz), 2.65-2.70(2H,m), 3.00(1H,br s), 3.34-3.41(2H,m), 3.48-3.54(2H,m), 3.89-3.91(2H,m), 6.69(2H,s)

表 1 8

実施例 番号	点、 温度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
52	170~181°C	239(M ⁺) 153, 140	0.906(6H,d,J=6.71Hz), 1.83(1H,dt,J=13.4,6.71Hz), 2.08 (1H,d,J=13.8Hz), 2.19(1H,d,J=13.8Hz), 2.68(1H,br s), 3.02 (1H,br s), 3.12(2H,t,J=6.6Hz), 3.34-3.41(2H,m), 3.48-3.55 (2H,m), 3.89-3.90(2H,m), 6.68(2H,s)
53	183~184°C	237(M ⁺) 156, 135	0.226-0.241(2H,m), 0.479-0.523(2H,m), 0.958-1.07(1H,m) 2.07(1H,d,J=13.5Hz), 2.20(1H,d,J=13.8Hz), 2.68(1H,br s) 3.02(1H,br s), 3.16(2H,d,J=6.9Hz), 3.36-3.42(2H,m), 3.49-3.57 (2H,m), 3.91(2H,s), 6.68(2H,s)
54	150~169°C	237(M ⁺) 153, 140	1.73(6H,dd,J=17.4,0.6Hz), 2.10(1H,d,J=15.3Hz), 2.24(1H, d,J=13.5Hz), 2.72(1H,br s), 3.09(1H,br s), 3.38-3.45(2H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.94-3.96(2H,m), 6.37(1H,s), 6.70(2H,s)

表 19

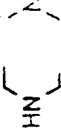

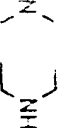
化合物名	構造式	熔点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
55		171~192°C	237(M ⁺) 153, 135	1.75-1.79(2H,m), 1.97-2.10(3H,m), 2.18-2.21(1H,m), 2.30-2.34(2H,m), 2.68(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.37-3.42(2H,m), 3.49-3.57(2H,m), 3.88-3.89(2H,m), 4.18-4.23(1H,m), 6.69(2H,s)
56		184~185°C	251(M ⁺) 153, 140, 135	1.52-1.67(6H,m), 1.94-1.98(2H,m), 2.07(1H,d,J=13.8Hz), 2.10(1H,d,J=15.0Hz), 2.67(1H,br s), 3.01(1H,br s), 3.36-3.41(2H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.89-3.90(2H,m), 4.05-4.09(1H,m), 6.69(2H,s)
57		170°C	255(M ⁺) 140	1.21-1.41(6H,m), 1.56-1.67(2H,m), 1.84-1.88(2H,m), 2.07(1H,d,J=13.2Hz), 2.20(2H,d,J=14.1Hz), 2.68(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.37-3.41(2H,m), 3.49-3.52(2H,m), 3.61-3.66(1H,m), 3.90(2H,s), 6.69(2H,s)

表 20

化合物 番号	構造式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
59		186~187°C	279(M ⁺) 235, 140	0.956(3H,s), 0.996(3H,s), 1.12(6H,s), 2.07(1H,d, J=14.1Hz), 2.15(1H,s), 2.16-2.22(1H,m), 2.69(1H,br s), 3.03(1H,br s), 3.34-3.42(2H,m), 3.48-3.55(2H,m), 3.90-3.92(2H,m), 6.68(2H,s)
59		185~186°C	279(M ⁺) 140	0.925-1.019(2H,m), 1.19-1.26(3H,m), 1.53-1.72(6H,m), 2.07(1H, d, J=13.8Hz), 2.18-2.22(2H,m), 2.69(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.13-3.17(2H,m), 3.37-3.42(2H,m), 3.49-3.57(2H,m), 3.90-3.91(2H,m), 6.69(2H,s)
60		187~188°C	275(M ⁺) 250	1.20-1.24(2H,m), 1.53-1.61(2H,m), 1.72-1.74(2H,m), 2.09-2.17(5H,m), 2.68(1H,br s), 3.02(1H,br s), 3.21-3.25(2H,m), 3.36-3.41(2H,m), 3.48-3.56(2H,m), 3.90(2H,s), 6.68(2H,s)

表 2



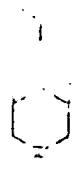
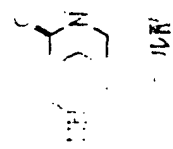
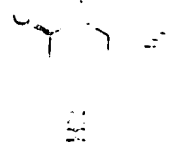
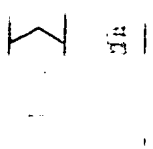
化合物名	構造式	融点、 旋光度	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
61		170°C	290(MH ⁺) 259, 215, 167, 141, 107	2.04(1H, d, J=13Hz), 2.15(1H, d, J=13Hz), 2.65(1H, br s), 2.99(1H, br s), 3.20-3.50(4H, m), 3.70-3.85(2H, m), 4.37(2H, s), 6.66(2H, s), 6.70-6.80(2H, m), 7.10-7.20(2H, m)
62			306(MH ⁺) 277, 213, 141	2.04(1H, d, J=13.5Hz), 2.15(1H, d, J=13.5Hz), 2.65(1H, br s), 2.99(1H, br s), 3.30-3.60(4H, m), 3.80-3.90(2H, m), 4.32(2H, s), 6.70-6.90(3H, m)
63		170°C	320(MH ⁺) 227, 141, 137	2.05(1H, d, J=10Hz), 2.15(1H, d, J=10Hz), 2.65(1H, br s), 2.99(1H, br s), 3.30-3.40(2H, m), 3.48(1H, d, J=11.5Hz), 3.52(1H, d, J=11.5Hz), 3.80-4.00(5H, m), 4.34(1H, d, J=11Hz), 4.38(1H, d, J=11Hz), 6.61(2H, s), 6.80-6.90(2H, m), 7.00(1H, s)

表 2

化合物名	構造式	融点、 吸光度	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
24		177~178°C	212(M ⁺) 153	2.09-2.15(1H,m), 2.23-2.27(1H,m), 2.72(1H,br s), 3.00(4H,s), 3.06(3H,s), 3.37-3.43(2H,m), 3.54-3.58(2H,m), 3.75-3.88(2H,m), 6.69(2H,s)
25		129~130°C	251(M ⁺) 140	1.63(6H,br s), 2.11(1H,d,J=14.4Hz), 2.24(1H,d,J=13.2Hz), 2.69(1H,br s), 2.98(4H,s), 3.06(3H,s), 3.35-3.40(4H,m), 3.73-3.77(4H,m), 3.82-3.88(2H,m), 6.67(2H,s)
26		222~224°C (dec)	252(M ⁺) 157, 140, 76	2.03(1H,d,J=12.9Hz), 2.14(1H,d,J=13.5Hz), 2.47(3H,s), 2.62(1H,br s), 2.99(1H,br s), 3.29-3.54(4H,m), 4.06-4.08(2H,m)

化合物名	融点 (°C)	MS(m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
1	22~245°C (dec)	224(M ⁺) 156, 140, 78	1.31(9H, s), 2.13(1H, d, J=13.8Hz), 2.26(1H, d, J=13.5Hz), 2.72(1H, br s), 3.04(1H, br s), 3.35-3.43(2H, m), 3.50-3.54(2H, m), 3.74-3.79 (1H, m), 3.91-3.96(1H, m)
2	161~162°C	274(M ⁺) 231, 153	2.07(1H, d, J=15.1Hz), 2.21(1H, d, J=13.9Hz), 2.63(1H, br s), 3.02 (1H, br s), 3.35-3.46(2H, m), 3.50-3.58(2H, m), 3.90-4.01(2H, m), 5.33(2H, s), 6.68(2H, s), 7.45-7.79(5H, m)
3	~182°C [α] _D =+27.5° (c=0.81, DMF)	252(M ⁺) 141	1.35-1.96(10H, m), 2.15(1H, br s), 2.51(1H, br s), 2.82-2.84 (2H, m), 2.93-3.06(2H, m), 3.60-3.69(2H, m), 3.98-4.04(1H, m), 6.58(2H, s), 9.42(1H, m) DMSO-d ₆

表 1

試料名	測定条件	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
1	171~182°C [α] _D = -2.2° [η] _D = 0.97 (DMF)	352 (M ⁺) 141	1.36-1.96 (10H, m), 2.16 (1H, br s), 2.51 (1H, br s), 2.82-2.84 (2H, m), 2.93-3.06 (2H, m), 3.60-3.69 (2H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 6.58 (2H, s), 9.42 (1H, m) DMSO-d ₆
2	171~172°C [α] _D = +34.8° [η] _D = 0.73 (DMF)	334 (M ⁺) 151, 141	1.77 (1H, d, J=12.8Hz), 1.98 (1H, d, J=12.5Hz), 2.18 (1H, br s), 2.53 (1H, br s), 2.79-2.84 (2H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.65-6.73 (2H, m), 3.74 (6H, s), 4.30-4.33 (2H, m), 6.58 (2H, s), 6.82-6.94 (3H, m), 9.66 (1H, m) DMSO-d ₆
3	171~172°C [α] _D = -2.2° [η] _D = 0.97 (DMF)	334 (M ⁺) 151, 141	1.77 (1H, d, J=12.8Hz), 1.98 (1H, d, J=12.5Hz), 2.18 (1H, br s), 2.53 (1H, br s), 2.79-2.84 (2H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.65-6.73 (2H, m), 3.74 (6H, s), 4.30-4.33 (2H, m), 6.58 (2H, s), 6.82-6.94 (3H, m), 9.66 (1H, m) DMSO-d ₆



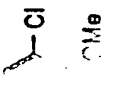
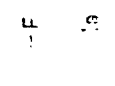
			MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ 値)
7	 <chem>CC(C)Cc1ccc(C)cc1</chem>	17°C [α] _D ²⁰ = +1.1° (c = 0.5, DMF)	304 (M ⁺) 121	1.77(1H, d, J = 12.5 Hz), 1.97(1H, d, J = 12.7 Hz), 2.20(1H, br s), 2.54(1H, br s), 2.81-2.85(2H, m), 2.96-3.07(2H, m), 3.64-6.68(2H, m), 3.73(3H, s), 4.31(2H, d, J = 5.69 Hz), 6.57(2H, s), 6.89(2H, d, J = 8.57 Hz), 7.24(2H, d, J = 8.48 Hz), 9.64-9.68(1H, m) DMSO-d ₆
8	 <chem>CC(C)Cc1ccc(C)cc1</chem>	17°C [α] _D ²⁰ = -30.8° (c = 0.5, DMF)	304 (M ⁺) 121	1.77(1H, d, J = 12.9 Hz), 1.97(1H, d, J = 12.9 Hz), 2.20(1H, br s), 2.55(1H, br s), 2.81-2.85(2H, m), 2.96-3.07(2H, m), 3.64-6.68(2H, m), 3.73(3H, s), 4.31(2H, d, J = 5.73 Hz), 6.57(2H, s), 6.89(2H, d, J = 8.68 Hz), 7.24(2H, d, J = 8.68 Hz), 9.64-9.68(1H, m) DMSO-d ₆

表 1

化合物	融点 (°C)	MS (m/z)	¹ H NMR (D ₂ O, δ値)
7 	110 ~ 115°C [4.2] ~ 126.3° (c=1.05, DMF)	338 (M ⁺) 154, 136	2.04-2.08 (1H, m), 2.16-2.19 (1H, m), 2.67 (1H, br s), 3.02 (1H, br s), 3.31-3.39 (2H, m), 3.46-3.54 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.67 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.28 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.40 (1H, s)
8a 	110 ~ 120°C [4.2] ~ 127.7° (c=1.05, DMF)	322 (M ⁺) 139	1.77 (1H, d, J=13.2 Hz), 1.98 (1H, d, J=12.6 Hz), 2.19 (1H, br s), 2.55 (1H, br s), 2.81-2.85 (2H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 3.60-3.72 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.32 (2H, d, J=5.8 Hz), 6.58 (2H, s), 7.09-7.17 (3H, m), 9.70 (1H, m) DMSO-d ₆

実験例 1 (ニコチン様アセチルコリン受容体との結合性試験)

本発明化合物のニコチン様アセチルコリン受容体との結合性を示すために、本発明化合物による〔³H〕-サイチシンとニコチン様アセチルコリン受容体との結合抑制作用を測定した。

雄性Wistarラット(200 - 350g)から得られた脳を氷冷した10倍容量(v/w)の緩衝液(50mM Tris - HCl, 120mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl₂, 2.5mM CaCl₂)中でホモジナイズした。ホモジネートを4℃に保ちながら50000 × gで20分間遠心分離し、得られたペレットを10倍容量(v/w)の蒸留水に再懸濁させた。氷冷中に1時間放置後、4℃に保ちながら50000 × gで20分間遠心分離し、得られたペレットを更に10倍容量(v/w)の緩衝液に再懸濁させた後、懸濁液の蛋白質濃度をLowry等の方法(J. Biol. Chem., Vol. 193, 265-275, (1951))で測定した。

〔 ^3H 〕-サイチシンの結合は *Paabrez* 等の変法 (*Molecular Pharmacology*, Vol. 39, 9-12, (1991)) で測定した。測定には、 $900\text{ }\mu\text{g}$ の懸濁液蛋白質、 6 nM 〔 ^3H 〕-サイチシン (45 nCi/tube) 及び種々の濃度の試験化合物を含有する溶液を、 $12\text{ mm}\times 75\text{ mm}$ のポリスチレンチューブ中で $550\text{ }\mu\text{l}$ の最終インキュベーション容積で 4°C において 2 時間インキュベーションを行った。結合を測定するために、 0.5 ml の含有液をガラス繊維フィルター上で、試験液蛋白質を吸引することにより終端させた。その後、フィルターを乾燥し、放射能を測定した。結合を非特異的結合として測定したものは、非特異的結合を総結合から減算して算出した。

メチル-5-(1-メチルピロリジニル-2-イル)イソオキサゾールである。

表 2 7

実施例No.	I C 50 (nM)	実施例No.	I C 50 (nM)
サイチシン	7	3 7	322
ニコチン	25	4 8	590
ABT-418	190	4 9	758
1	2600	5 0	619
9	142	5 1	844
1 0	370	5 3	843
1 9	238	5 6	629
2 2	160	6 1	74
2 4	550	6 2	211
2 5	320	6 3	43
2 6	120	6 6	600
2 7	57	6 9	620
2 8	255	7 1	190
2 9	340	7 3	110
3 6	670	7 5	50
		7 6	87

実験例 2 (ドパミン放出作用)

ドパミン放出作用は、N a g y 等の方法[J. Neurochem., Vol. 43, 1114-1123, (1984)] に従い測定した。

Sprague-Dawley 種のラットから得た脳組織を、70℃、24 時間乾燥し、粉砕して、100mg の粉末を得た。この粉末を、0.1M の Tris-HCl (pH 7.4) に懸濁し、100μl の懸濁液を得た。この懸濁液を、0.32M のショ糖に懸濁し、ガラスチューブに注入し、凍結させた。この凍結した組織を、液状窒素で凍結し、乾燥させた。この乾燥した組織を、0.1M の Tris-HCl (pH 7.4) に懸濁し、100μl の懸濁液を得た。

この懸濁液を、100μl の懸濁液に、0.1M の Tris-HCl (pH 7.4) に懸濁し、100μl の懸濁液を得た。この懸濁液を、0.32M のショ糖に懸濁し、ガラスチューブに注入し、凍結させた。

この凍結した組織を、液状窒素で凍結し、乾燥させた。この乾燥した組織を、0.1M の Tris-HCl (pH 7.4) に懸濁し、100μl の懸濁液を得た。

した後、16% 層上に凝縮したシリコントラームとハルゲン酸を、100μl の懸濁液に懸濁し、灌流緩衝液(128mM NaCl, 2.4mM KCl, 3.2mM CaCl₂).

1. 2mM KH_2PO_4 , 1. 2mM MgSO_4 , 25mM HEPES, 10mM ブドウ糖, 1mM アスコルビン酸塩, 0. 01mM パルギリン) 8ml で希釈した後、さらに $15000 \times g$ で 20 分間遠心分離した。得られたペレットを灌流緩衝液に再懸濁し、 37°C で 10 分間インキュベーションした。次いで、 $[\text{}^3\text{H}]$ ドパミン (Amersham, 40-60 Ci/mM) を懸濁液に加え、懸濁液中 $0. 1 \mu\text{M}$ の最終濃度にし、更に 37°C で 5 分間インキュベーションさせることによりドパミンをシナプトソームに吸収させた。

上で得られた懸濁液を 0. 5% のポリエチレンイミンを浸透させたガラス繊維フィルター (Gelman type A/E) で濾過し、フィルター上にシナプトソームを付加させた。このフィルターを、試験物質の滴下前 20 分間以上、蠕動性ポンプで吸引しながら灌流緩衝液をフィルター上に滴下することにより ($0. 2 - 0. 3 \text{ ml} / \text{min}$) 洗浄した。試験物質の $10 \mu\text{M}$ 溶液 $0. 2 \text{ ml}$ を、洗浄したフィルター上へ滴下した後、灌流液をシンチレーションバイアルに 1 分間隔で収集した。

放出されたドパミン量をシンチレーションカウントにより測定した。バックグラウンドを上回る放出放射能ピークを合計し、その合計値から同じ時間の平均基底放出を差引き、得られた放出値を等濃度の S - (-) - ニコチンで得られた放出値に対する百分率 (%ニコチン) とし、算出された。10 分間の測定結果は、

図 2

試験物質	%ニコチン
1. 2mM KH_2PO_4 , 1. 2mM MgSO_4 , 25mM HEPES, 10mM ブドウ糖, 1mM アスコルビン酸塩, 0. 01mM パルギリン)	100
2. 1. 2mM KH_2PO_4 , 1. 2mM MgSO_4 , 25mM HEPES, 10mM ブドウ糖, 1mM アスコルビン酸塩, 0. 01mM パルギリン, 10mM ニコチン	52

実験例 3 (記憶障害改善作用)

中枢作用の指標として、スコポラミン処理ラットを用いて記憶障害改善作用を測定した。実験には雄性 Wistar ラット (170 - 200g) と、装置として明暗 2 部屋 (暗室: 幅 30cm×30cm×高さ 30cm、明室: 幅 25cm×奥行き 10cm×高さ 25cm) からなる受動的回避訓練箱 (ステップスルー型) を用いた。

まず、馴化試行としてラットを獲得試行の 1 時間前に明室に入れ、仕切板を開けてからラットが暗室に入るまでの時間 (反応潜時) を測定した。次に、獲得試行としてラットを明室に入れ、仕切板を開けてラットが暗室に入ったときに床のグリッドに 0.25mA の電気刺激 (1 秒間) を与えた時の反応潜時を記録した。その 24 時間後に保持試行を行い、反応潜時を測定した。獲得試行の 30 分前に、生理食塩水に溶解したスコポラミン (0.5mg/kg) と試験化合物 (0.1, 0.3, 1.0mg/kg のうち 1 種) を皮下投与した。保持試行の反応潜時を最大 300 秒まで記録し、それ以上は 300 秒とした。各群の保持試行反応潜時を Mann-Whitney の U 検定を用いて検定し、試験化合物を含まない生理食塩水とスコポラミンを投与した群より 5% 以下の危険率で有意に長い反応潜時を有する試験化合物群を有効と判定した。

表 2 もに示す結果から、有効と判定した試験化合物は、スコポラミンによる記憶障害を多少なりとも改善する効果を示した (Mann-Whitney の U 検定による有意差)。

実験例 4 (血圧変化の測定)

本例では、試験化合物による血圧変化を測定した。試験化合物は Wistar ラット (180g)

に投与された。血圧は、尾動脈カテーテルを用いて測定された。

試験化合物は、生理食塩水に溶解し、腹腔内投与された。投与量は、試験化合物の重量に基づいて算出された。

試験化合物の投与前、試験化合物の投与後、試験化合物の投与後 30 分、試験化合物の投与後 60 分、試験化合物の投与後 90 分の各時点で、血圧が測定された。薬物投与前後の血圧変化が 30 mmHg に達する用量を最小有効用量と

(EC30)とした。表29にその結果を示す。各化合物の中枢作用／末梢作用比を表29に示す。

表 2 9

実施例No.	中枢作用 健忘改善作用(ST) MED(mg/kg. s. c.)	末梢作用 血圧上昇(BP) EC30(mg/kg. i. v.)	中枢作用／ 末梢作用比 BP/ST(ratio)
サイチシン	0.1	0.048	0.48
ニコチン	0.3	0.23	0.77
ABT-418	0.3	0.48	1.6
1	0.3	>10	>30
19	0.1	>10	>100
22	0.1	>10	>100
28	0.1	>10	>100
29	0.1	>10	>100
56	0.1	>10	>100
66	0.1	6.6	66

本発明化合物は、ニコチン様アセチルコリン受容体に対し高い結合性を有し、スコポラミン処理ラットを用いたin vivo の記憶障害改善作用の試験においても優れた改善効果を示した。本発明化合物は、対照化合物であるサイチシン、ニコチン及びABT-418に比べて、中枢作用はより顕著であることが認められ、末梢作用は低いという特徴を有する。

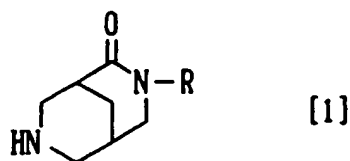
本発明のジアザビシクロ〔5. 3. 1〕ノナン誘導体は、ニコチン様アセチルコリン受容体結合性を有し、またドパミン様作用も有することから、パーキンソン病の薬物治療に有用である。

また一般式〔11〕の化合物は、一般式〔1〕のジアザビシクロ〔5. 3. 1〕ノナン誘導体を製造するための中間体として有用である。

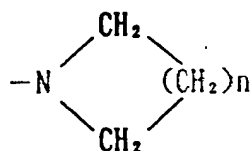
本発明の製造方法 7 に示す方法によれば、安価な出発原料 5 - プロモニコチン酸又はニコチン酸から収率よく中間体化合物 [3 3] を製造することができる。従ってこれらの工程を経ることにより、目的とする一般式 [3 5] のシアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン誘導体を効率的に低コストで製造することができる。

請求の範囲

1. 一般式 [1]



(式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)$ 、 $-\text{R}^2$ (式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。)又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒にあって式



(n は2又は3を表す。)で表される基を意味する。)を表す。)を意味する。)で示されるジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オン又はその誘導体である。

2. $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)$ 、 $-\text{R}^2$ (式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。)

3. $-\text{CO}-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒にあって式

4. $-\text{NR}^4 \text{R}^5$ (式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒にあって式

5. 2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カル

ボン酸ベンジルアミド、

3-〔(S)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3,7-ジアザビシクロ
[3.3.1]ノナン-2-オン、

3-〔(R)-1-フェニルエチルカルバモイル〕-3,7-ジアザビシクロ
[3.3.1]ノナン-2-オン、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(1-ナフチル)アミド、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
フェニルアミド、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(2-メトキシフェニル)アミド、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(3-メトキシフェニル)アミド、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-(4-メトキシフェニル)アミド、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-メチルアミド、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸
-エチルアミド、

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

2-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸

-(3-クロロベンジル)アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-クロロベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-フルオロベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-フルオロベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-フルオロベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4-ジメトキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3, 4, 5-トリメトキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシベンジル) アミド、

- (4- (ベンジルオキシ) ベンジル) アミド、

- (4- (ベンジルオキシ) ベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ピリジン-4-イル-メチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-2-イル-メチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-ナフチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (ナフタレン-1-イル-メチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- フェネチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (2-メトキシフェネチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (3-メトキシフェネチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- (4-メトキシフェネチル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- プロピルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- シクロヘキシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- イソブチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルプロピルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルブチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルペンチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルヘキシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルヘプタシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルオクタシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルノナシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸
- 2-メチルデカシルアミド、

ーシクロブチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ーシクロペンチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ーシクロヘキシルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ー(2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロピル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ーシクロヘキシルメチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ーシクロペンチルメチルアミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ー(4-ヒドロキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ー(3, 4-ジヒドロキシベンジル) アミド、

2-オキソ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-カルボン酸

ー(4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル) アミド、

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

1] ノナン-2-オン、

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

3-アセチル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

(1R, 5S) -(+) -2-スルホ-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オン、

1] ノナン-3-カルボン酸ーシクロペンチルアミド、

(1 S, 5 R) - (-) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - シクロペンチルアミド、

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) アミド、

(1 S, 5 R) - (-) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3, 4 - ジメトキシベンジル) アミド、

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (4 - メトキシベンジル) アミド、

(1 S, 5 R) - (-) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (4 - メトキシベンジル) アミド、

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) アミド、
及び

(1 R, 5 S) - (+) - 2 - オキソ - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン - 3 - カルボン酸 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシベンジル) アミド
からなる群より選ばれる請求項 1 記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

6. 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

7. 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に、3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

8. 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に、3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

9. 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に、3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

10. 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に、3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

11. 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に、3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

12. 請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に、3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩。

用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

10. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるドパミン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

11. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる中枢神経変性疾患治療剤。

12. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる痴呆症治療剤。

13. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる脳機能障害改善剤。

14. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなるパーキンソン病治療剤。

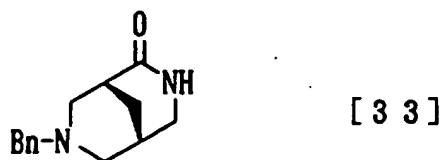
15. 請求項1～5のいずれか1項に記載のジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる記憶障害改善剤。

16. ニコチン様コリン作用を有するジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる認知症におけるアセチルコリン作用低下による中枢神経障害治療のための医薬組成物。

17. ドパミン作用を有するジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその薬理上許容される塩を含有してなる中枢神経障害治療のための医薬組成物。

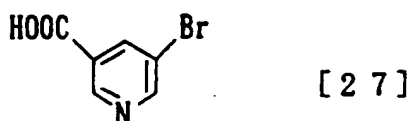
〔式中、Pはアミノ保護基である。〕で示されるジアザビシクロ〔3. 3. 1〕ノナン誘導体又はその塩。

19. 次の工程を含むことを特徴とする式 [33]

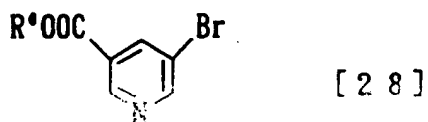


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンの製造方法。

(a) 式 [27] _____

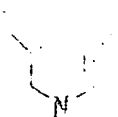


で示される5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリルに反応して、



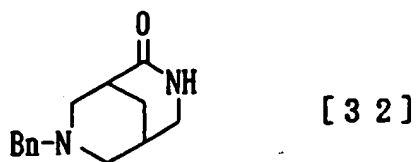
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるピペリジン化合物とし、

下記式 [29]

H

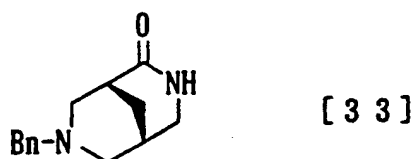
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。)で示されるピペリジン化合物とし、

(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [32]



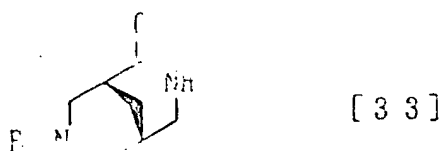
(式中、Bnはベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物とし、

(e) このジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用いるジアステロオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [33]



(式中、Bnはベンジル基を表す。) で示される (1R, 5R) - 7-ベンジル-8, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン化合物を得る。

20) 次の工程を含むことを要する。



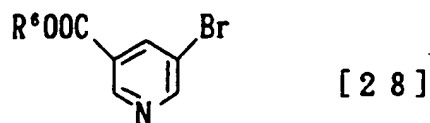
(式中、Bnはベンジル基を表す。)

21) 以下の工程を含むことを要する。

22) 以下の工程を含むことを要する。

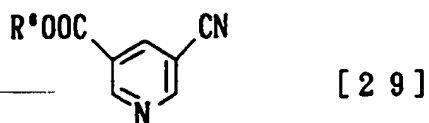


で示されるニコチン酸を下記式〔28〕



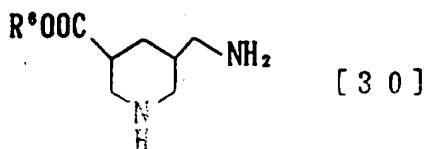
(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式〔29〕

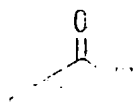


(式中、R⁶ はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

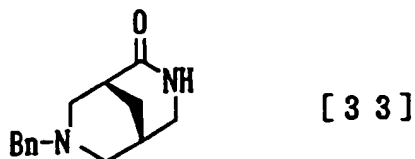
(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、
下記式〔30〕



応させることにより下記式〔32〕

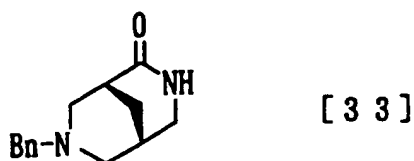


るジアステレオマー晶析法により元々分離することにより、得られていた。



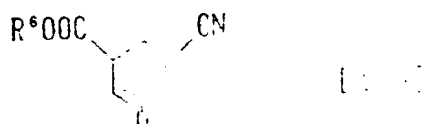
(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンを得る。

21. 次の工程を含むことを特徴とする下記式 [3 3]

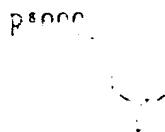


(式中、Bnはベンジル基を表す。)で示される(1R, 5S)-7-ベンジル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-2-オンの製造方法。

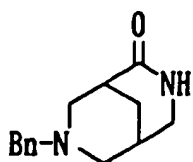
(c) 式 [2 9]



(式中、R* はアルキル基を表す。)で示されるニマイン酸エステル化合物を酸の存在下、本法水素添加反応に付して、下記式 [3 3]



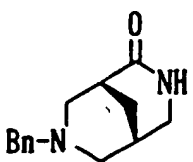
下記式 [3 3]



[3 2]

(式中、B nはベンジル基を表す。)で示されるジアザビシクロ [3 . 3 . 1]
ノナン化合物とし、

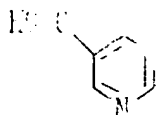
(e) このジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン化合物を、光学活性な酸を用い
るジアステレオマー晶析法により光学分割することにより、下記式 [3 3]



[3 3]

(式中、B nはベンジル基を表す。)で示される (1 R , 5 S) - 7 - ベンジル
- 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 2 - オンを得る。

2 2 . 下記式 [2 7 ']

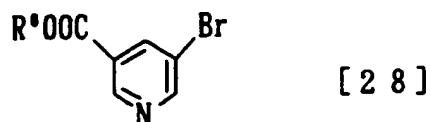


[2 7 ']

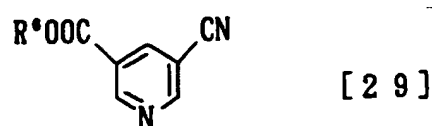
で示される化合物を原料として、(1 R , 5 S) - 7 - ベンジル - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 2 - オンと、
ロモノコチン酸クロリドを生成させ、これをアルコールと反応させることにより、

を合成する方法。

2 3 . 下記式 [2 8]

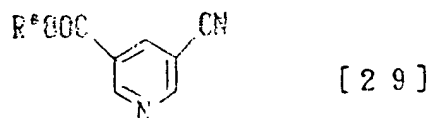


(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物を、シアン化銅 (I) を用いてニトリル化反応に付した後、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理して錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去し、結晶化することにより下記式 [29]



(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を製造する方法。

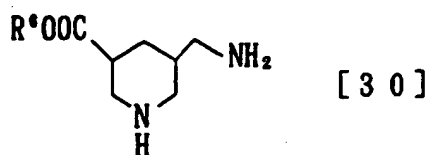
24. 下記式 [29]



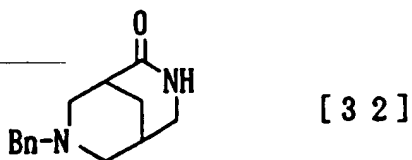
(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を、次亜塩素酸ナトリウム水溶液で処理して錯体を酸化し、次いで反応液をアンモニア水溶液で処理して銅イオンを除去し、結晶化することにより下記式 [30]

法。

25. 下記式 [30]

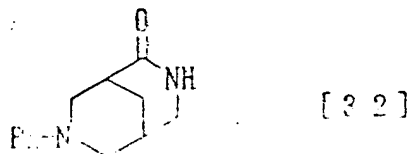


(式中、R* はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物を塩基を用いる閉環反応に付した後、生成物をワンポットでベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]

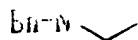


(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

26. 下記式 [3 2]

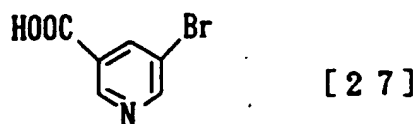


(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

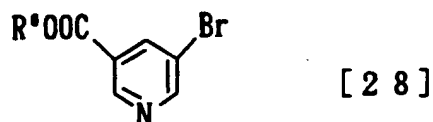


(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示される 7-ベンジル-3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-2-オンを製造する方法。

27. (a) 式 [27]

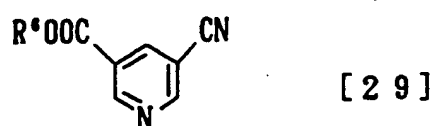


で示される 5-ブロモニコチン酸をエステル化反応に付して、下記式 [28]



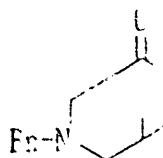
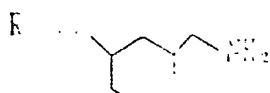
(式中、R' はアルキル基を表す。) で示されるエステル化合物とし、

(b) このエステル化合物をニトリル化反応に付して、下記式 [29]

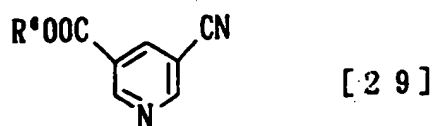


(式中、R' はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物とし、

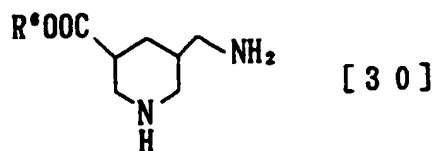
(c) このニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [30]



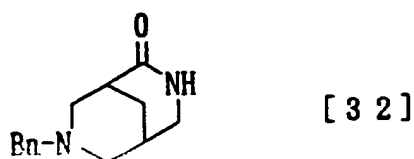
(式中、Bn はベンジル基を表す。) で示されるジアザビシクロ [3. 3. 1]



(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるニコチン酸エステル化合物を酸の存在下、接触水素添加反応に付して、下記式 [3 0]



(式中、 R^6 はアルキル基を表す。) で示されるピペリジン化合物とし、
(d) このピペリジン化合物を閉環反応に付して、さらにベンジルハライドと反応させることにより下記式 [3 2]



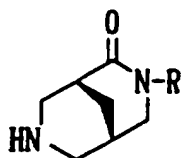
(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示される (1R, 5S) - 7-oxa-2-azabicyclo[4.1.0]ヘプタン-7-イル

基を有する化合物、

とベンジルハライドと反応させることにより、下記式 [3 2] の化合物を得る。

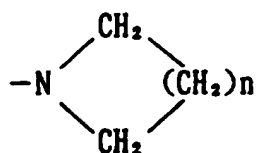
（式中、 Bn はベンジル基を表す。）

(式中、 Bn はベンジル基を表す。) で示される (1R, 5S) - 7-oxa-2-azabicyclo[4.1.0]ヘプタン-7-イル
基を有する化合物、
とベンジルハライドと反応させることにより、下記式 [3 2] の化合物を得る。



[3 5]

〔式中、Rは $-\text{CONH}-(\text{CHR}^1)_m$ 、 $-\text{R}^2$ （式中、 R^1 は水素原子又はアルキル基を表し、 m は0、1又は2を表し、 R^2 は置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、置換されてもよいシクロアルキル基、アルキル基又はアルケニル基を表す。）又は $-\text{CO}-\text{R}^3$ （式中、 R^3 はアルキル基、アラルキルオキシ基又は $-\text{NR}^4\text{R}^5$ （式中、 R^4 及び R^5 は同一又は異なってアルキル基を表すか、 R^4 と R^5 が隣接する窒素原子と一緒になって式



（ n は2又は3を表す。）で表される基を形成する。）を表す。）を表す。）で表されるジアザビシクロ〔3. 2. 1〕ノナン誘導体の構造式。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00742

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D471/08, A61K31/435

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D471/08, A61K31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP, 588917, A1 (ABBOTT LAB), March 30, 1994 (30. 03. 94), Claim & JP, 6-508143, W	1 - 28

* "A" documents are those which are considered to be of particular interest to the applicant.
 * "E" documents are those which are considered to be of particular interest to the examiner.
 * "P" documents are those which are considered to be of particular interest to the prior art.
 * "X" documents are those which are considered to be of particular interest to the prior art.

Date of the actual completion of the international search
 June 10, 1996 (10. 06. 96)

June 18, 1996 (18. 06. 96)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office
 Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

国際調査報告

国際出願 号 PCT/J P 96/00742

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 6 C07D471/08, A61K31/435

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 6 C07D471/08, A61K31/435

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAS online

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 588917, A1 (ABBOTT LAB), 30. 3月. 1994 (30 . 03. 94)、特許請求の範囲 & JP, 6-508143, W	1-28

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁長官 (捺印)
池田 正人 (印)
電話番号 03-3581-1101 内線 3454